FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N° 6

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Ahmad Noor BANGUI

Né le 18 septembre 1943

à Saint-Denis (Réunion)

Présentée et soutenue publiquement le 13 janvier 1970

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE BRUCELLOSE A B. ABORTUS SUIS, A FORME SPLENOMEGALIQUE PSEUDO-TUMORALE, CHEZ L'ENFANT. ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE, EPIDEMIOLOGIQUE ET PROPHYLACTIQUE.

Président : Mr. Raymond BASTIN, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Ahmad Noor BANGUI

Né le 18 septembre 1943

à Saint-Denis (Réunion)

Présentée et soutenue publiquement le 13 janvier 1970

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE BRUCELLOSE A B. ABORTUS SUIS, A FORME SPLENOMEGALIQUE PSEUDO-TUMORALE, CHEZ L'ENFANT. ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE, EPIDEMIOLOGIQUE ET PROPHYLACTIQUE.

Président : Mr. Raymond BASTIN, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Père

A ma Mère

A ma Grand'mère

A mon Frère et à mes Soeurs.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544714_0028

A Monsieur le Professeur Raymond BASTIN,

Qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

A notre Maître, le Docteur Louis KREMP,

Médecin-Chef du Service de Pédiatrie
au Centre Hospitalier de LAON
Ancien Assistant du C.H.U. de Paris

Il nous a soumis le sujet de cette thèse et nous a guidé de ses conseils tout au long de sa réalisation.

Sentiments de respectueuse admiration et de reconnaissance.

A Monsieur le Docteur-Vétérinaire Charles PILET,

Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.

Monsieur le Docteur Michel MACART,

Médecin-Biologiste au Centre Hospitalier
de LAON

Monsieur le Docteur-Vétérinaire Jacques POTENTIER,

Directeur du Laboratoire des Services
Vétérinaires à LAON

Nous les remercions d'avoir bien voulu
contribuer à la réalisation de ce travail.

A Messieurs les Docteurs

Paul PEYRON

Armel DELEPIERRE

Georges VERMYNCK

Paul d'HALLUIN.

P L A N

- INTRODUCTION
- OBSERVATION CLINIQUE
- HISTORIQUE
- ETUDE BACTERIOLOGIQUE
- FREQUENCE
    - La Brucellose humaine en France, dans l'Aisne et chez l'enfant.
- EPIZOOTOLOGIE
    - La Brucellose et la brucellose à B. abortus suis
- ETIOLOGIE DE LA MALADIE HUMAINE
- ETUDE CLINIQUE DE LA BRUCELLOSE CHEZ L'ENFANT
- ETUDE BIOLOGIQUE
- EVOLUTION
- DIAGNOSTIC
    - Diagnostic de la forme commune
    - Diagnostic de la forme splénomégalique observée.
- TRAITEMENT CURATIF
- PROPHYLAXIE ANIMALE ET HUMAINE
- CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

DEFINITION

Les brucelloses sont des maladies infectieuses, virulentes, inoculables, communes à l'homme et à différentes espèces animales, dues au développement dans l'organisme de germes spécifiques appartenant au genre Brucella (26).

Si les cas typiques de brucellose revêtent l'aspect d'une fièvre ondulante au long cours, avec des rechutes accompagnées de sueurs et de douleurs variées qui l'ont fait appeler "fièvre sudoro-algique", on a rapidement constaté que d'autres tableaux cliniques pouvaient être réalisés. Chez l'enfant en particulier, WALLIS a pu dire qu'il s'agissait d'une "maladie à erreurs" tant la symptomatologie était polymorphe (25).

Il nous a paru intéressant de rapporter une observation de cette affection chez une fillette de I3 ans dont la symptomatologie était essentiellement dominée par une splénomégalie d'allure tumorale.

A l'occasion de notre étude, nous tenterons d'effectuer une mise au point sur la fréquence et l'épidémiologie actuelle de la brucellose en France et dans l'Aisne où ce cas a été observé.

Nous décrirons à partir de cette observation et de celles rapportées par la littérature, les aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques de cette maladie chez l'enfant, en insistant sur le problème du diagnostic de l'affection et plus particulièrement, de cette forme clinique.

OBSERVATION CLINIQUE

Monique DEM... née le 2 Août I956, est adressée le 25 avril I969, par son Médecin-traitant pour rhumatisme articulaire aigu atypique, ne réagissant pas au traitement corticoïde et antibiotique (Pénicilline).

L'histoire clinique est difficile à reconstituer, car elle remonte à plusieurs mois; mais elle semble établir les points suivants :

L'enfant est en bonne santé jusqu'en novembre I967 où elle fait un ictère. Il n'existait pas d'antécédents particuliers. Elle avait été vaccinée par le BCG en I963.

Considérée alors comme une hépatite, elle est traitée par des cholérétiques et des extraits de foie. Aucun examen biologique n'est pratiqué.

L'enfant reprend une activité normale jusqu'en septembre I968. Elle présente à cette époque, une fièvre avec clochers à 40°. Elle reçoit un traitement antibiotique.

En Novembre I968, nouvelle rechute avec récidive de l'ictère. Le traitement reçu ne peut être précisé.

En Janvier I969, on retrouve la notion de pyrexie à 40°, en clochers; et il semble bien que de Septembre I968 à Janvier I969, la fièvre ait été quasi-permanente, bien qu'irrégulière. L'enfant est fatiguée et on note l'apparition de céphalées et d'épistaxis.

Les examens biologiques pratiqués le 28 janvier I969 donnent les résultats suivants :

- Hémogramme : 3 485 000 G.R., Hb : 70°/°, V.G. : 1
3 500 G.B. dont I5°/° de polynucléaires neutrophiles,
77 lymphocytes, 7 monocytes, 1 plasmocyte.

- V.S. : 5 - 12.

- Culot urinaire : 0,40 g °/°° d'albuminurie.

L'enfant reçoit du fer - C - B12 et de l'ERYTHROTON.

L'état clinique demeure stationnaire : l'état général est bien conservé. Il persiste une fébricule, des céphalées et des épistaxis.

Le 29 Mars I969, en plus des épisodes fébriles, apparaissent des arthralgies, au niveau d'un genou qui motivent un nouveau bilan.

- V.S. : I8-42

- Hémogramme : 4 200 000 G.R. Hb : 85°/°
4 900 G.B. dont 25°/° de polynucléaires neutrophiles
62 lymphocytes, 5 monocytes, 6 mononucléaires.

- Le taux d'antistreptolysines est à 400 unités A.S.

Le diagnostic de R.A.A. est porté par le Médecin-traitant.
L'enfant reçoit quatre injections de Penextilline, puis de l'Oracilline : I million d'unités par jour, ainsi que du Betnesol puis du Solupred, probablement à la dose de I0 mg par jour.

Les épistaxis provoquent une consultation de l'O.R.L. qui fait un attouchement à l'acide chromique.

Le 22 Avril I969, la fièvre a disparu, mais l'enfant reste fatiguée malgré la pénicillinothérapie et le Solupred.

Un nouveau bilan est alors pratiqué :

La V.S. est à 9-20.
L'hémogramme : 4 5I0 000 G.R. - Hb : 90°/°
5 900 G.B. dont 24 polynucléaires neutrophiles
33 grands lymphocytes - 40 petits lymphocytes
2 monocytes.

Le taux d'antistreptolysines reste à 400 U.A.S.

C'est alors que le médecin-traitant l'adresse en consultation au Docteur KREMP.

L'examen clinique de l'enfant permet de constater que l'état général est satisfaisant. Elle pèse 36 kg et mesure I50 cm.

Il met en évidence, essentiellement, l'existence d'une masse au niveau de l'hypochondre gauche. Celle-ci est bien limitée, ferme, indolore, débordant la ligne médiane, descendant bas jusqu'à la crête iliaque. Elle donne le contact lombaire.

Le foie est ferme et déborde de deux bons travers de doigt. Il n'existe pas d'ascite, ni de circulation collatérale.

Le reste de l'examen est normal : aucune adénomégalie, gorge propre, quelques télangiectasies des pommettes. Cuti négative - Examen neurologique normal.

Elle est hospitalisée pour bilan, afin d'affirmer la splénomégalie qui, cliniquement, semble plus que probable, et de pratiquer un bilan hématologique et hépatique.

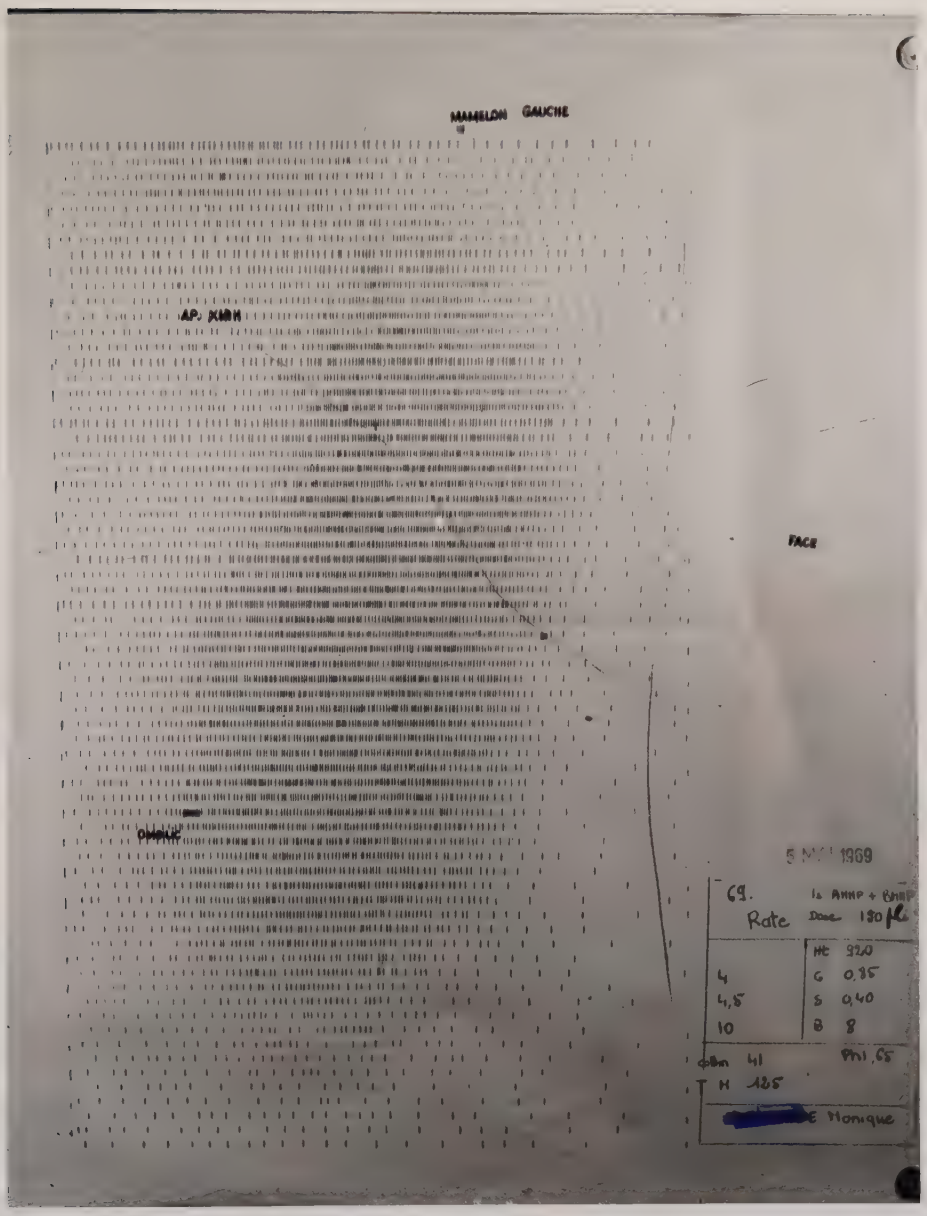
L'enquête familiale n'indique pas d'antécédents hémolytiques.

- Le caractère monstrueux de la rate est confirmé par l'UIV et la scintigraphie splénique, qui, de plus, confirme son homogénéité.

L'examen hématologique révèle :

- Un taux de plaquettes à 78 000/mm3
- Un hémogramme : 4 I60 000 G.R. - Hb : II,5°/° - VG : 0,8
  4 000 G.B. dont I8°/° P.N., 77°/° lymphocytes
  5°/° monocytes, I°/° lymphocytes hyperbasophiles - I°/° monocytes hyperbasophiles.
- Un taux de réticulocytes : 5,6°/°.

Allure de la splénomégalie contrastant avec le bon état général de l'enfant.



Aspect de la scintigraphie splénique de face.

Le médullogramme se révèle très riche particulièrement en mégacaryocytes. La série érythroblastique est abondante et présente une maturation normale.

L'étude de la coagulation montre :

- Un temps de saignement à 5 minutes.
- Une rétraction du caillot normale.
- Un temps de Quick à I3" 1 pour un témoin à 11"5. Taux de prothrombine: 68°/°.

Le bilan hépatique révèle :

I°) Des tests cellulaires normaux :

- Complexe prothrombique normal

Facteur II = 82°/°
Facteur V = 85°/°
Facteur VII + X = 82°/°

- Un taux de cholestérol total : I,84 g.
estérifié : 0,90 g.

2°) Une absence de rétention :

- Bilirubinémie totale : 7,5 mg°/°°
- Phosphatases alcalines : 41 U.I.

3°) Des tests de nécrose perturbés:

- SGOT : I08 unités
- SGPT : 80 unités.

4°) Des tests de floculation, de même, perturbés :

- Mac Lagan : 24° Vernes
- Popper et la Huerga : 62° Vernes.

La protidémie est à 79 g °/°°.

L'électrophorèse standard donne :

- Albumine : 52°/° - Alpha 1 : 3°/°.
- Alpha 2 : 5,5°/° - Bêta : IO,5°/°.
- Gamma : 29°/° (la normale est de IO à I5°/°).

L'immuno-électrophorèse montre une augmentation considérable des IgG et des IgM, et à un moindre degré des IgA.

Le reste du bilan montre une azotémie à 0,I9 g °/°°, une glycémie à 0,85 g °/°°.

L'examen CCB des urines : 0,I5 g d'albuminurie - Absence de glucose, de cylindres, d'hématies et de cristaux. Présence de quelques leucocytes et d'E. Coli à la culture.

La radiographie du thorax est normale.

Afin d'éliminer un facteur hémolytique, on refait un taux de réticulocytes qui est à 5,6°/° et une résistance osmotique des hématies. L'hémolyse initiale qui est normale, est à 4,75°/°°. L'hémolyse terminale à 2°/°°. L'hémolyse 50 : 4,2 °/°°. Après incubation, le test est aussi normal.

Le dosage de la glucose - 6 - phosphate - Deshydrogénase dans les hématies est à 9,8 U.I. par gramme d'hémoglobine (la normale étant de 5 à IO U.I. pour la méthode utilisée).

Au total, nous étions en présence d'une grosse rate isolée avec des stigmates d'hypersplénisme et d'une dysprotéinémie.

Il existait une atteinte hépatique, tels que le témoignaient les tests de nécrose et la réaction du mésenchyme. Cet état faisait suite à un épisode hautement fébrile sans atteinte marquée de l'état général, avec mono-arthralgie, céphalées et épistaxis, s'accompagnant d'une vitesse de sédimentation normale.

L'examen radiologique de l'oesophage ne visualisait pas de varices.

Un second médullogramme pratiqué dans le but de rechercher les Leishmania se révélait normal.

La formol-gélification, de même que les hémocultures répétées revenaient négatives.

C'est l'immuno-électrophorèse qui orienta la suite des recherches et permit d'arriver au diagnostic.

En effet, l'augmentation considérable des IgG signifiait manifestement l'existence d'une infection ancienne à hypersensibilité retardée et nous amenait à pratiquer :

- un séro-diagnostic de Widal qui était négatif
- un séro-diagnostic de Wright qui revint positif à 1/2 560è

Les tests cutanés à la mélitine ne furent pas pratiqués.

Après avoir pris les précautions nécessaires, une ponction splénique était effectuée : des brucelles furent retrouvées dans le prélèvement.

L'examen bactériologique permit de préciser qu'il s'agissait de : BRUCELLA ABORTUS SUIS, sensible à la Streptomycine, au Chloramphénicol, à la Kanamycine, aux Tétracyclines et résistante in vitro à l'Ampicilline et à la Colistine.

L'enfant est vue en consultation par le Professeur ALAGILLE qui confirme le diagnostic de brucellose à forme viscérale.

PATHOGENIE

Elle est bien difficile à établir. Dans l'entourage, nous avons appris qu'il existait un porc par l'intermédiaire duquel la petite Monique aurait pu s'infecter. Il ne nous a pas été possible d'effectuer un examen sérologique chez cet animal, car il avait été abattu.

De plus, à peu près à la même époque, nous apprenions qu'un lièvre avait été consommé.

Le séro-diagnostic de Wright se révéla négatif chez les autres membres de la famille qui avaient consommé et du porc et du lièvre...

TRAITEMENT ET EVOLUTION

Dès le I9 Mai, un traitement de Sigmamycine à la dose de I,50 g par jour était institué (association Tétracyne - Oléandomycine).

Revue en consultation le 26 Juin, l'état général était bon. On notait déja une diminution du volume de la rate. Dès lors, la mise sous corticoïde était différée.

Le I9 Octobre I969, l'examen clinique de Monique montrait que la splénomégalie ne dépassait plus le rebord costal que de IO cm. La consistance de la rate étant assez dure, une corticothérapie à la dose de 40 mg par jour de Cortancyl, était ajoutée au traitement antibiotique.

Le bilan biologique montrait une nette diminution du taux de positivité du séro-diagnostic de Wright à I/320.

Les tests de nécrose hépatique étaient normalisés :

- SGOT = 35 unités
- SGPT = 35 unités.

tandis que se dessinait l'amélioration des tests inflammatoires (POPPER et la Huerga : 32° Vernes .- Gamma-globulines : I8°/° à l'électrophorèse).

Les signes d'hypersplénisme persistaient :

- Plaquettes : I48 000/mm3
- Hémogramme : 3 075 000 G.R.
  2 950 G.B.

dont 43 P.N. - 49 lymphocytes et 7 Monocytes.

- Taux de réticulocytes : 8,5°/°.

D I S C U S S I O N

Traiter de l'épidémiologie d'une affection contagieuse,c'est en décrire les causes, les modes de transmission et les moyens de lutter contre elle. Nous nous proposons d'abord de retracer les grandes étapes de son histoire, d'en faire l'étude bactériologique, de souligner son origine animale et son importance hygiénique en France et dans l'Aisne. Nous réserverons un chapitre particulier à l'étude épidémiologique de l'espèce SUIS de Brucella, car c'est ce germe qui fut identifié chez notre jeune patiente.

H I S T O R I Q U E

En I889, MARSTON, médecin de Marine britannique, décrit une maladie fébrile à Malte (3). C'est en voulant faire une expérimentation chez l'animal que ZAMMIT pense à la chèvre, animal très courant dans l'Ile de Malte. Il découvre alors que ces animaux sont très souvent porteurs du germe mis en évidence, quelques années auparavant par David BRUCE chez des sujets morts de la maladie. Très rapidement, on retrouva l'élément de maladie et de portage animal. Cette notion d'anthropozoonose domine toute la brucellose.

En I897, WRIGHT applique la méthode de séro-diagnostic de la fièvre ondulante. BANG et STRIBOLT isolent un bacille de l'utérus d'une vache tuée sur le point d'avorter (IO). Ils le nomment Bacillus abortus.

Soucieux d'assurer à des jeunes enfants du lait de chèvre pour leur alimentation, un français fait amener au village de GREOLIERES, près de Grasse, dans les Alpes-Maritimes, au début du siècle, des chèvres en pro-

venance de Malte. Peu après, les premiers cas de la maladie sont relevés dans la région. Une importante épidémie est observée en I9II par CANTALOUBE dans le Gard et là, une étude minutieuse montre que la maladie suit l'établissement des troupeaux. L'importance de la contamination humaine par le lait et le fromage est, dès lors, signalée.

En I9I4, TRAUM isole Brucella Suis (IO). Il est reconnu à l'origine des épizooties d'avortements qui ravagent les élevages porcins de Californie.

I9I8 - Miss EVANS fait le rapprochement entre le Bacillus abortus de BANG et celui de l'avortement des chèvres, responsables de la fièvre ondulante de l'homme.

I920 - MEYER et SHAW proposent le terme de Brucella pour désigner à la fois Micrococcus melitensis, Bacillus suis et Bacillus abortus.

ETUDE BACTERIOLOGIQUE

Nous venons de voir que le genre Brucella regroupait trois espèces principales : B. melitensis, B. abortus, et B. suis.

De très nombreux caractères communs les rapprochent :

- Leur morphologie est identique. Il s'agit de petits cocci ou coccobacilles de 0,8 microns de long sur 0,4 de large, sans mobilité propre, mais animés de mouvements browniens, non sporulés. - Gram négatif.

Ce sont des germes aérobie, anaérobie facultatifs à optimum thermique autour de 37°, "aimant le CO_2", caractérisés par la lenteur des cultures. Les colonies sont fines d'un demi-millimètre de diamètre, lisses et brillantes, en gouttes de rosée, obtenues en 3 à 5 jours. La culture en sac vitellin de l'oeuf embryonné de 4 à 7 jours est également possible. Ils sont sensibles à la chaleur à la lumière solaire, à la dessication rapide, à l'acidité, mais résistent, par contre, au froid atmosphérique et survivent très longtemps (jusqu'à 3 mois) dans les milieux leur apportant humidité, obscurité, alcalinité et température suffisante.

- La structure antigénique est complexe et encore assez mal connue. Tout se passe, en pratique, comme si les 3 espèces possédaient toutes, deux antigènes A et M, mais dans des proportions variables selon l'espèce. L'antigène A semble dominer chez B-abortus et B.suis, l'antigène M chez B. Melitensis. On explique ainsi qu'il soit impossible de distinguer B.abortus et B.suis par le moyen de la sérologie.

- Le diagnostic d'espèce se recherche en fonction d'un certain nombre de critères (pouvoir pathogène spécifique - exigeance en CO_2 - production SH_2 - croissance en présence d'inhibiteurs (Thionine et Fushine) - Uréase

Sensibilité aux phages Tbilissi. Agglutination par sérum mono-spécifique (anti-abortus, anti-melitensis).

La spécificité de ces différents tests n'est pas absolue; les plus fidèles restent l'agglutination par les sérums mono-spécifiques et la sensibilité au bactériophage Tbilissi.

Le diagnostic d'espèce, d'un intérêt surtout épidémiologique, ne doit être porté que sur l'ensemble de ces différents tests. Certains laboratoires très spécialisés explorent, en outre, le métabolisme d'oxydation des brucelles. Ces recherches qui n'appartiennent pas à la routine habituelle ont permis de décrire de nouvelles et nombreuses sous-variétés et de classer les cas apparemment discordants.

F R E Q U E N C E

Actuellement ubiquitaires, les brucelloses ont été, pendant de nombreuses années assez strictement limitées à la région méditerranéenne. Cette affection offre le plus bel exemple d'une véritable pandémie, tant par l'universalité des espèces atteintes, que par la très large diffusion géographique.

LA BRUCELLOSE HUMAINE EN FRANCE

La première observation de brucellose chez l'homme, en France, remonte à I908. Elle a été faite par WURTZ-DANLOZ et TENON (IO).

Après une épidémie dans le Gard en I909, ROUSLACROIX décrit une seconde épidémie dans le Var.

En I930, LEDOUX et BAUFLE signalent la fièvre ondulante d'origine bovine en Franche-Comté.

Successivement, on découvre des foyers en Isère puis en Corse, en Eure-et-Loire, en Lorraine, en Saône-et-Loire, et dans la région de Toulouse.

Une étude faite en I96I, sur la répartition de la brucellose en France (22), montre 59 départements atteints contre I7 en I925.

Il y a quelques années, DUBOIS et SOLLIER, étudiant la responsabilité des différentes espèces animales à l'égard de la brucellose humaine, incriminaient la brebis dans 80°/° des cas, la chèvre dans I5°/° des cas et la vache dans 5°/° des cas seulement (7).

En I960,ROUX démontrait l'augmentation du nombre des cas liés à une contamination d'origine bovine.

En I966, BOURDON et PILET (7) pouvaient affirmer que "pour l'ensemble du territoire métropolitain (et non pas seulement la région méditerranéenne à forte densité ovine et caprine) la brucellose bovine constituait la plus importante source d'infection humaine. L'épidémiologie comparée des zoonoses avait ainsi "changé de visage" selon l'expression de ces auteurs.

D'après l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques le nombre de cas de brucellose humaine et de décés déclarés en France est le suivant :

ANNEES	CAS	DECES
I959	655	I4
I960	860	I2
I96I	720	I5
I962	78I	II
I963	782	I0
I964	683	I3
I965	8I3	II
I966	746	6
I967	555	I3
I968	578	22

Malheureusement, dans les déclarations de brucellose humaine, l'espèce de Brucella en cause n'est jamais précisée. De la sorte, l'incidence exacte de la brucellose à B. abortus suis, en France, ne peut être appréciée. Nous pouvons toutefois supposer qu'elle est rarissime.

Le Professeur BASTIN nous a déclaré n'en avoir jamais observé à l'Hôpital Claude Bernard pendant ces vingt dernières années.

Pour sa part, le Professeur PILET nous a confirmé la rareté d'observation de brucellose à B.abortus suis. Il explique ceci, par le fait que

les cas humains sont liés à l'épizootologie, et en la matière, l'épizootologie est pauvre en France, à l'exception de quelques départements du Nord.

LA BRUCELLOSE DANS L'AISNE

Dans ce département où le Docteur POTENTIER, Directeur du Laboratoire des Services Vétérinaires, estime à 2 500 le nombre de cas annuels de brucellose animale, 800 seulement sont, en fait, déclarés.

Il s'agit généralement de brucellose bovine. C'est, de façon exceptionnelle, qu'une brucellose léporine est dépistée en période de chasse. L'attention est attirée soit par une splénomégalie, soit par des abcès sous-cutanés.

Aucun cas d'avortement porcin n'a été porté à sa connaissance. Toutefois quelques sérologies positives sur des truies sont signalées dans le Nord du département, mais jusqu'alors le germe n'a jamais été mis en évidence par culture.

Sur le plan de la maladie humaine, peu de cas sont recensés. De I963 à I968, le chiffre moyen s'est situé aux environs de 3 cas par an. L'enquête épidémiologique a donné les résultats suivants :

I963 : 4 cas

I°)- Monsieur B.R. - 40 ans.
- Herbager
- Commune de COLONFAY
- Origine présumée de la maladie : indéterminée.

2°)- Monsieur F.N. - 38 ans.
- Agriculteur
- Commune de PLESSIER-HULEU
- Origine présumée de la maladie : indéterminée.

3°)- Monsieur D.C. - 30 ans
- Ouvrier agricole
- Origine présumée de la maladie : travaillait à l'abattage des animaux (porcs et bovins).

4°) Monsieur C.A. - 53 ans.

Agriculteur
Commune de Saint-Rémy-Blanzy
Notion d'avortement chez les bovins.

I964 : 2 cas

I°) Monsieur V.C. - 5I ans
Ouvrier d'usine
Origine indéterminée de la maladie.

2°) Monsieur N.P. - 33 ans
Ouvrier d'abattoir
Manipulation de carcasses d'animaux.

I965 : 3 cas

I°) Monsieur D.D. - I6 ans
Employé à la boucherie de ses parents
Région de Saint-Quentin
Avait aidé au dépeçage d'un mouton aux abattoirs d'Amiens.

2°) Monsieur A.N. - 33 ans
Agriculteur
Région de Chauny
Contact avec des bovins apparemment sains.

3°) Monsieur C.M. - 4I ans
Ouvrier agricole
Commune de BARZY
Avait manipulé du fumier... (?) et contact avec des bovins ayant avorté.

I966 : 3 cas

I°) Monsieur C.L. - 54 ans
Exploitant agricole.

Commune de BRUYERES
Visite aux abattoirs (?)

2°) Madame P.L. - 62 ans.
Sans profession
Commune de LAON
Origine indéterminée de la maladie.

3°) Monsieur M.P. - 57 ans
Mécanicien agricole
Commune d'ETREILLERS (Saint-Quentin)
Contact avec des animaux apparemment sains

I967 : 2 cas

I°) Monsieur G.R. - 43 ans
Conducteur de tracteur
Commune de Fresnay-Legrand
Contact avec des moutons apparemment sains.

2°) Monsieur B.R. - 34 ans
Agriculteur
Commune de BEUILLY (Hirson)
Contact avec des bovins apparemment sains.

I968 : 2 cas

I°) Monsieur D. - 38 ans
Ouvrier agricole
Commune de GRANDLUP
Assistait le vétérinaire au cours de plusieurs avortements chez des bovins.

2°) Monsieur V.M. - 34 ans.
Herbager

Commune d'ANY-MARTIN
Origine indéterminée de la maladie.

A ces cas officiellement déclarés, le Docteur POTENTIER estime pouvoir ajouter 5 à 6 cas par an chez les vétérinaires et les aides-vétérinaires.

Ces chiffres nous indiquent que la brucellose n'est nullement négligeable en France et reste relativement constante depuis quelques années. Les enquêtes réalisées par J. ROUX dans plusieurs départements du midi méditerranéen conduisent à estimer qu'un tiers environ des cas est déclaré aux Services de Santé (22). Il y aurait donc environ un nombre de 2 000 cas par an. La déclaration obligatoire est de plus en plus respectée, depuis l'installation des mesures de Sécurité Sociale et surtout, depuis que la maladie est reconnue comme maladie professionnelle pour les professions agricoles.

L'indice de morbidité pour I00 000 habitants de chaque tranche d'âge pour les années I963, I964, I965 se résume dans le tableau et les courbes publiées dans le bulletin de l'INSERM (8).

L'étude de ces chiffres permet de constater, d'emblée, que le nombre de cas de brucellose chez l'enfant est très faible. Cet état de fait peut résulter de certaines conditions physiopathologiques propres à cet âge, ou encore être à l'origine du problème du diagnostic de l'affection chez les sujets jeunes.

LA BRUCELLOSE CHEZ L'ENFANT

Parmi les sujets contaminés chez l'enfant :

- Les cas masculins prédominent le plus souvent, sans atteindre cependant, la prépondérance massive observée à l'âge adulte. Il n'existe pas de prédisposition raciale.

- Les cas de brucellose ont été décrits à tout âge; cependant, la maladie demeure assez exceptionnelle chez le très jeune enfant et les cas observés à cet âge,sont le plus souvent rapportés.

De 2 à 6 ans,les cas observés s'avèrent déjà plus nombreux, et de 6 à I4 ans, la maladie devient relativement plus fréquente. Au-delà, l'indice de morbidité se rapproche de celui observé chez l'adulte (26).

Différentes études épidémiologiques et statistiques ont été effectuées à ce sujet dans divers pays. Une idée chiffrée de la proportion des cas infantiles, peut être donnée par l'enquête effectuée dans l'Etat d'IOWA, aux Etats-Unis, où, sur 2 405 cas de tous âges, on notait I3 cas entre I et 4 ans, 63 cas de 5 à 9 ans et 55 cas de I0 à I4 ans (26).

Au total, l'estimation du pourcentage d'enfants atteints par rapport aux adultes dans des régions identiques, varie selon les auteurs et les pays de 2,8°/° à I0,3°/°.

JANBON et Coll. trouvent 6,6°/° des cas au-dessous de I5 ans dans une statistique étalée de I937 à I96I.

WALLIS (25) estime l'incidence de la brucellose infantile à I°/° des sujets hospitalisés, d'après l'observation de 3 000 enfants admis durant 5 ans.

La maladie humaine étant ainsi conditionnée par la maladie animale, nous examinerons dans un premier temps l'épidémiologie des brucelloses animales (épizootologie) avant d'aborder l'étiologie de la maladie humaine.

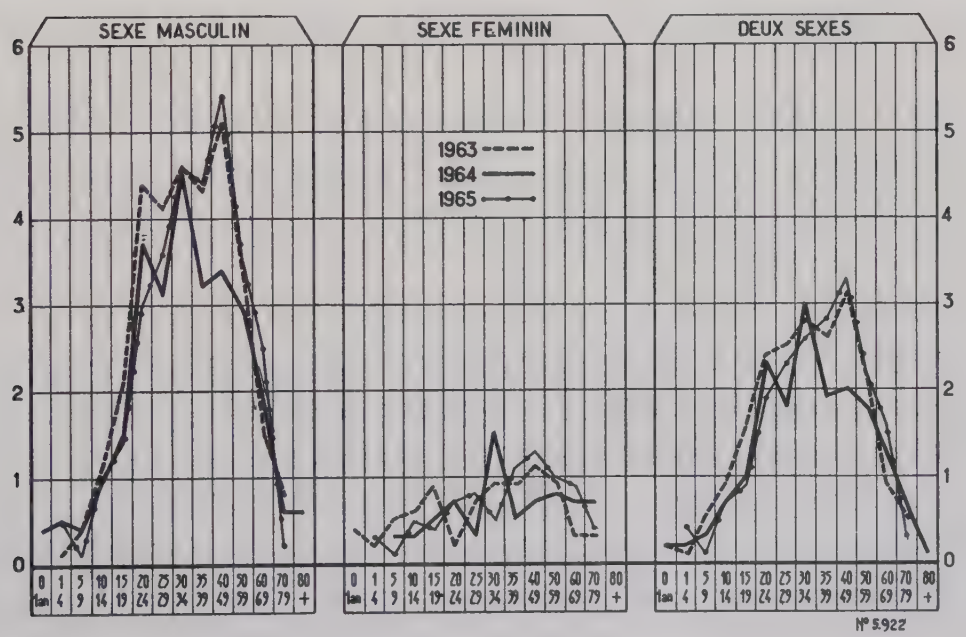
Années 1963-1964-1965.

Indice de morbidité pour 100 000 habitants de chaque tranche d'âge.

Ages	Masculin			Féminin			Deux sexes		
	1963	1964	1965	1963	1964	1965	1963	1964	1965
Moins d'un an	—	0,4	—	0,4	—	—	0,2	0,2	—
1 à 4 ans	0,1	0,5	0,5	0,2	—	0,3	0,1	0,2	0,4
5 à 9 »	0,4	0,4	0,1	0,5	0,3	0,09	0,5	0,3	0,1
10 à 14 »	1,1	1	1	0,6	0,3	0,5	0,9	0,7	0,7
15 à 19 »	2,1	1,5	1,4	0,9	0,5	0,4	1,5	1	0,9
20 à 24 »	4,4	3,7	3	0,2	0,7	0,7	2,4	2,3	1,9
25 à 29 »	4,1	3,1	3,6	0,7	0,3	0,8	2,5	1,8	2,3
30 à 34 »	4,6	4,5	4,6	0,9	1,5	0,5	2,8	3	2,6
35 à 39 »	4,3	3,2	4,4	0,9	0,5	1,1	2,6	1,9	2,8
40 à 44 »	6,6	4,3	5	0,9	0,3	1,4	3,8	2,3	3,2
45 à 49 »	3,4	1,8	5,9	1,4	1,4	1,2	2,4	1,6	3,5
50 à 54 »	3,8	3,3	3,8	1	0,9	1	2,4	2,1	2,4
55 à 59 »	2,7	2,4	3,2	0,8	0,8	1,1	1,8	1,6	2,1
60 à 64 »	1,4	1,5	3,5	0,4	0,8	1	0,9	1,1	2,2
65 à 69 »	1,6	2,2	1,2	0,3	0,5	0,8	0,8	1,2	1
70 à 74 »	1	0,3	0,3	0,4	0,7	0,8	0,6	0,5	0,6
75 à 79 »	0,5	1	—	0,2	0,6	—	0,3	0,7	—
80 et +	—	0,6	—	—	—	—	—	0,1	—
Total	2,7	2,2	2,6	0,6	0,6	0,7	1,6	1,4	1,6

ANNÉES 1963, 1964, 1965.

Indice de morbidité par sexe et âge pour 100 000 habitants de chaque tranche d'âges.



EPIZOOTOLOGIE DES BRUCELLOSES

Brucella affecte de très nombreuses espèces animales, mais les bovins ovins, caprins et porcins constituent les réservoirs de germes les plus dangereux pour l'homme, du fait de la domesticité de ces animaux.

Il n'existe pas de spécificité zoologique stricte vis-à-vis des différentes espèces de Brucella.

Tous les animaux sont sensibles à chacune des 3 espèces principales de Brucella : B. abortus, B. melitensis, B. suis (liste non exclusive, d'autres espèces ayant été décelées : Brucella intermedia, B. neotoma, B. ovis, B. rangiferi, B. tarandi.)

Certes B. abortus atteint surtout les bovins, B. melitensis les ovins et les caprins et B.suis les porcins. Mais chacune de ces trois espèces bactériennes peut exercer son pouvoir pathogène vis-à-vis de n'importe quelle espèce animale et l'homme est sensible à tous les types de Brucella.

Nous citerons parmi les autres espèces d'animaux jouant un rôle dans l'épizootologie de l'affection : le lièvre, le lapin, le cheval, l'âne, le chameau, le lama, le rat, le canard, l'oie, le pigeon, la poule, la dinde ...(IO).

Le rôle de moustiques nourris du sang de malades et de singes infectés a été démontré par ZAMMIT (IO). WELLMANN a réussi à transmettre la brucellose par la mouche domestique aux cobayes, ovins, bovins, porcins et caprins.

L'Ecole Soviétique insiste sur le rôle des tiques qui peuvent conserver l'agent microbien virulent pendant deux ans et le transmettre soit par piqûres, soit par déjections (7).

En France, les brucelloses sont caractérisées essentiellement par la présence de B.abortus et de B.melitensis et l'absence,hormis quelques cas exceptionnels,de B.suis.

La présence de l'une ou de l'autre des deux espèces de brucella explique l'opinion différente qu'on a de la fièvre de Malte selon les régions.

Dans les régions d'élevage bovin où sévit B.abortus, c'est surtout une maladie animale aux incidences économiques lourdes. Au contraire, dans les régions de moutons et de chèvres où domine B.melitensis, l'incidence économique est moins grande, mais la maladie humaine revêt des aspects sévères qui la font redouter.

On distingue, selon ROUX (22) trois zones principales :

I°) Une zone méditerraneenne où on rencontre essentiellement B.melitensis et peu de B.abortus.

2°) Une zone mixte, située à la périphérie de la zone précédente avec quelques départements de l'Est où s'observent B.melitensis et B.abortus de manière égale.

3°) Le reste des départements français où domine B.abortus avec quelques rares foyers de B.melitensis.

Il semble que dans le nord de la France les cas de B.melitensis tendent à augmenter.

De très rares foyers à B.suis s'observent en Sarthe, en Eure-et-Loire, dans la Somme, en Isère et en Haute-Loire.

Nous envisagerons plus particulièrement l'étude de la brucellose à B.abortus suis chez le lièvre et le porc.

LA BRUCELLOSE A B.ABORTUS SUIS

I°) La brucellose léporine

Rappelons qu'elle se manifeste cliniquement par une splénomégalie ou des abcès sous-cutanés.

La présence en France de B.suis est exceptionnelle, encore que depuis septembre 1950, date à laquelle JACOTOT et VALLEE isolent la première souche dans la Somme, on ait identifié en France 9 souches de Brucella suis, ce qui est le signe d'une importance non négligeable.

Sur ces 9 souches, 8 ont été isolées chez des lièvres : 4 dans la Somme, une en Haute-Marne, une dans l'Eure-et-Loire, une dans la Sarthe et une en Isère.

Une de ces souches a été isolée par VERGE et Coll. d'un foetus de porc à l'occasion d'avortements chez des truies qui présentaient, par ailleurs, des agglutinines dans le sang.

Toutes les souches isolées en France sont du type danois.

Ce sont donc les lièvres qui sont porteurs de Brucella suis. Les lièvres sont introduits en France par les Fédérations de Chasse qui les importent d'Europe Centrale, en particulier de Tchécoslovaquie et de Hongrie. Dans ces pays, la brucellose du lièvre à B.suis est connue. On peut donc penser avec toutes raisons que la maladie a été apportée en France au cours de ces dernières années (22).

Il faut signaler que dans le même temps, JACOTOT et VALLEE isolaient deux souches de B.melitensis chez le lièvre et JOUBERT décrivait un cas de brucellose du lièvre due à B.abortus. Dans ce dernier cas, on peut penser que les lièvres s'étaient contaminés dans les pâturages infectés par des ruminants.

En Tchécoslovaquie, NIZANSKY a été amené à considérer que les lièvres se contaminaient dans des pâturages infectés par des porcs (22).

A l'inverse d'ailleurs, des auteurs danois, tout en considérant que la brucellose des lièvres a dû être importée en Europe Centrale, il y a des décades, estiment que les lièvres peuvent contaminer les porcs à qui on donne à manger les viscères du gibier.

En France, il est caractéristique de constater que 5 ans après la découverte de la brucellose du lièvre dûe à B.suis, apparaît le premier cas de brucellose porcine.

2°) La brucellose porcine

Elle a longtemps été considérée comme exceptionnelle. Elle inquiète quelques pays tels que l'URSS et les Etats-Unis où certaines fermes sont infectées à 70°/°.

En I96I, LAGNEAU signalait des foyers isolés dans 3 départements seulement en France (7). Toutefois une enquête sérologique effectuée en I963 par PILET donnait les résultats suivants :

. 0,7°/° des animaux examinés, présentaient un taux d'agglutinines égal ou supérieur à 30 U.I.

. Plus de I0°/° un taux faible de I5 Unités Internationales.

Les pourcentages sont d'ailleurs plus élevés dans les départements où sévit la brucellose bovine. Ce qui pourrait venir à l'encontre de l'opinion classique selon laquelle les porcs se contaminent entre eux et fort peu au contact des bovidés.

Quoiqu'il en soit, il faut insister sur le rôle des verrats dans la propagation de la maladie (surtout à titre de vecteurs passifs de germes) et en particulier, sur celui des verrats "rouleurs", reproducteurs ambulants jadis recherchés (7).

La brucellose porcine habituellement exprimée chez la femelle par des avortements, peut également se manifester par des localisations vertébrales pouvant entraîner, dans certains cas, un tableau de paraplégie. L'élimination urinaire du bacille est prolongée, les formes chroniques peuvent demeurer longtemps sans diagnostic précis. Les verrats infectés sont fréquemment atteints d'orchite.

ETIOLOGIE DE LA MALADIE HUMAINE

La diffusion chez l'homme de la brucellose est étroitement liée à sa fréquence chez les animaux domestiques qui constituent les réservoirs de la maladie. L'origine et le métier des malades confirment que ce sont bien les troupeaux contaminés qui sont la source de la maladie.

I - LES MATIERES VIRULENTES

Elles sont constituées par les produits d'excrétion génitale et les produits d'excrétion mammaire des femelles animales. Les autres sources de germes : urines, fumier, suppurations, viandes, sécrétions diverses, eau, poussières de l'air, jouent un rôle accessoire par rapport aux premières.

- Les produits d'excrétion génitale: l'avorton, le délivre, les eaux foetales, les sécrétions génitales constituent la principale source d'infection.

L'eutropisme génital des brucelles est bien connu et les sécrétions génitales peuvent contenir des bactéries virulentes en dehors de la période de la mise-bas ou de l'avortement.

Les femelles infectées qui mettent bas à terme présentent un danger particulier. L'éleveur croit alors souvent que tout danger de contamination est écarté, alors que les excrétions génitales demeurent riches en Brucella, et ce, pendant plusieurs semaines.

Quant aux sécrétions séminales, bien que les localisations testiculaires soient bien connues, autant chez l'animal que chez l'homme, il semble que le rôle des mâles dans la propagation de l'affection soit plus celui de vecteurs passifs que celui de responsables directs (souillures des muqueuses).

- Les produits d'excrétion mammaire :

Le lait et les produits laitiers peuvent constituer d'assez importantes sources de contamination humaine.

Les vaches ayant avorté ou brucelliques éliminent des brucelles dans le lait pendant une période variable(plusieurs années,voire jusqu'à la mort de l'animal) avec cependant une intensité maximale les premiers jours.

Il convient de noter qu'un lait sain à l'émission, peut être contaminé secondairement par les mains de l'opérateur par le récipient ou même les poussières.

Bien entendu, on retrouve les brucelles dans les produits à base de lait frais : crèmes, glaces et beurre. Dans ce dernier, les brucelles peuvent persister très longtemps. A noter que si l'écrémage est spontané, la crème est plus riche en germes que le lait écrémé. Par contre, si on écrème par centrifugation, le sédiment contient plus de bactéries que la crème. La pasteurisation permet d'éliminer les risques de contamination.

Les fromages frais sont plus dangereux et responsables d'assez nombreux cas de brucellose.

- Les autres sources

Hormis ces deux types principaux de matières virulentes, il y a lieu de citer également du vivant de l'animal : l'urine, les suppurations (maux de Garrot) et accessoirement la sueur, les sécrétions nasales et les expectorations.

Après la mort, l'animal représente encore une source de contage. La teneur des viandes est cependant toujours faible, les brucelles se retrouvent dans certains gîtes bien connus : organes génitaux, mammelles, ganglions lymphatiques, rate et foie.

Le milieu extérieur peut constituer également une source de contamination. L'eau, selon sa température et sa composition chimique, les poussières de l'air (dans les laboratoires spécialisés et les bergeries) sont les principaux facteurs.

2°) Résistance du germe

Les brucelles peuvent conserver intact leur pouvoir pathogène dans le milieu extérieur pendant fort longtemps : B.melitensis pourrait survivre de 43 à 72 jours dans le sol, de 37 à 50 jours dans l'eau stérile. Cette survie dépend du degré d'infection de l'eau, du volume infecté mais aussi de sa composition chimique et de la température.

Dans l'urine, on a pu observer des brucelles pendant 48 jours.

La chaleur dégagée par le processus de fermentation dans les tas de fumier, détruit les brucella.

Dans le lait, si la fermentation lactique ne se produit pas par conservation à froid, les brucelles restent vivantes pendant toute la durée de l'utilisation, sans se multiplier.

Elles sont relativement résistantes à la chaleur : elles supportent une température de 72° pendant IO secondes, mais sont entièrement détruites par un chauffage de 30 minutes à 65°,à condition que le lait soit continuellement agité. L'ébullition suffit à les détruire.

Dans les fromages, la survie des brucelles est conditionnée par l'acidité du produit. A un pH inférieur à 5, on ne retrouve plus de Brucella. En fait, seuls les fromages frais non fermentés sont dangereux.

De plus, "les petits fromages" sont souvent exposés aux souillures et se contaminent par des bactéries ou champignons alcalinogènes qui vont relever le pH.

Les fromages fermentés tels que Roquefort,Gorgonzola, paraissent inoffensifs, de même que les fromages cuits (gruyère, parmesan, Brie, Hollande).

Dans les viandes, les brucelles se conservent bien. L'acidification développée par la maturation ne suffit pas à les détruire. Exposées au froid et à la congélation, les brucelles s'y conservent fort bien.

Si ces germes résistent au fumage , la cuisson des viandes les détruit facilement, encore faut-il qu'elle soit suffisante.

3°) Facteurs de réceptivité

Ils tiennent essentiellement à l'âge, au sexe et à la profession.

- L'âge

ROSSI (26) estime que la maladie est exceptionnelle chez le nourrisson de moins d'un an, très rare entre I et 4 ans, rare au-dessous de I5 ans. Cette rareté de l'infection chez les jeunes enfants, s'explique par l'absence de contact avec les animaux, mais aussi elle peut être attribuée à différents facteurs.

L'existence d'une action fortement bactéricide, pour B.abortus, du sérum de nourrisson de 3 mois et moins, d'une action similaire fortement identique entre 4 et I6 mois, puis d'une action identique à celle d'un sérum d'adulte après I8 mois, suggère à HALL (26) l'intervention dans la protection du nourrisson d'anticorps passifs fournis par la mère.

SPINK, pour sa part, considère que des amygdales intactes jouent un rôle de protection indiscutable et que la dilution des germes dans le lait, diminue le risque d'infection chez l'enfant, comparativement au risque massif, que procurent chez l'adulte les contacts directs.

RENOUX considère que la résistance présentée par les enfants n'est qu'apparente et résulte de deux faits : absence de contact avec les animaux infectés et rareté du lait cru dans l'alimentation habituelle. Si ces conditions sont réalisées, la morbidité devient identique.

Si WALLIS (25) estime que les brucelloses infantiles sont souvent ignorées en raison de leurs masques cliniques multiples, il est possible également qu'il existe chez l'enfant de nombreux cas d'infection brucellienne sans manifestation clinique évidente, comme l'ont montré les recherches systématiques d'allergie cutanée et l'étude des cas familiaux.

- Le sexe

La brucellose est surtout une maladie de l'homme qui a plus de contact avec les animaux. Dans l'élevage bovin, souvent familial, la femme, qui aide à la traite et aux soins des animaux, est atteinte de façon identique.

- La profession

Les vétérinaires sont particulièrement exposés. Les éleveurs sont également très atteints, de même que les bergers et les "techniciens" de la viande (bouchers, tripiers...)

Une autre catégorie professionnelle est souvent atteinte : il s'agit du personnel de laboratoires spécialisés.

4°) Mode de contamination

On connait 4 grands modes de contamination : le contact, l'ingestion, l'inhalation et l'inoculation.

- Le contact

Il est certainement le mode de contamination le plus fréquent. C'est le cas pour tous les professionnels qui touchent de près ou de loin, à la "chaine animale".

La plupart des contaminations d'origine bovine, se sont effectuées au cours de délivrances manuelles; quelques-unes lors d'extraction d'avortons infectés.

Les vétérinaires, les éleveurs, les bergers, les vachers, les trayeurs, les employés d'abattoir se contaminent par cette voie.

- L'ingestion

Elle se rencontre dans la brucellose citadine. La contamination par voie alimentaire est, cependant, secondaire par rapport au contact direct. L'absorption de produits souillés en est à l'origine. On a pu dire que la brucellose était une maladie des mains sales : la contamination par voie digestive et par contact se trouvent alors associées.

- L'inhalation

LAFENETRE (7) a rapporté le cas d'infection par inhalation de poussières. Les auteurs russes insistent sur ce mode de contamination dans les usines de traitement de la laine. La manipulation ou l'autopsie des petits animaux de laboratoire est dangereuse non seulement à cause de la transmission par contact, mais aussi, par suite des possibilités d'infection par voie respiratoire.

- L'inoculation

Elle est incriminée surtout dans certaines professions (vétérinaires qui se contaminent par projection accidentelle de quelques gouttes de vaccin sur la muqueuse conjonctivale ou qui se blessent avec un instrument souillé).

5°) Les voies de pénétration :

- La voie cutanée

Les brucelles peuvent profiter de la moindre effraction cutanée pour déterminer la maladie. Expérimentalement la peau saine a pu être traversée.

- La voie digestive

La pénétration n'est possible qu'à travers la muqueuse bucco-pharyngée.

Elle est favorisée par les irritations (tabac). Dans l'estomac, au pH trop acide, Brucella est rapidement détruite.

- La voie respiratoire

LISBONNE et Coll. (IO) sont parvenus à isoler des brucelles des expectorations de malades.

- La voie conjonctivale

Cette voie de pénétration est particulièrement grave. Elle est fréquente chez les chercheurs de laboratoire et non exceptionnelle chez les vétérinaires praticiens.

- Au total, que la pénétration des brucelles se fassent par voie cutanée ou par voie muqueuse, elle résulte toujours d'un contact avec un matériel virulent quelque soit le mode de contamination.

ETUDE CLINIQUE DE LA BRUCELLOSE CHEZ L'ENFANT

La brucellose est une maladie à hypersensibilité retardée. Introduit dans l'organisme, le germe réalise un premier stade d'adénite close, puis l'essaimage lymphatico-sanguin marque le début clinique de la maladie aiguë.

Si cet épisode peut rester isolé, il peut aussi aboutir à une colonisation massive de l'organisme, en particulier de la rate et du réseau lymphatique d'où partiront une ou plusieurs "ondes septicémiques".

Après un temps variable, sous l'influence du développement de l'immunité générale, de l'enkystement des foyers bactériens et de la bactériostase thérapeutique, se produit l'extinction septicémique.

La guérison peut alors être définitive, mais souvent, quelques germes persistent avec une virulence atténuée dans des gîtes profonds. C'est le stade de "parasitisme contrôlé" pendant lequel va s'établir un équilibre plus ou moins harmonieux entre germe et organisme, un état d'hyper-sensibilité retardée.

Qu'un réveil de virulence ou une défaillance du terrain survienne et les manifestations d'hyperergie mésenchymateuse caractéristiques de la brucellose chronique apparaissent.

Cette dernière peut être primitive et apparaître d'emblée. Elle peut succéder à la brucellose aiguë après une phase transitionnelle subaiguë. Elle peut lui succéder après des mois ou des années de silence.

Aussi bien, dans certains cas, le pédiatre aura-t-il "guéri" une brucellose qui ne se manifestera ensuite sur le mode chronique qu'à un âge où son malade lui aura échappé.

Schématiquement, on peut distinguer :

I°) La brucellose aiguë septicémique
2°) Les formes viscérales
3°) Certains aspects évolutifs.

I - LA BRUCELLOSE AIGUE SEPTICEMIQUE

C'est de loin la forme la plus commune chez l'enfant.

- L'incubation est parfaitement silencieuse. Elle dure I5 jours en moyenne. Elle correspond à la migration des germes, de leur porte d'entrée jusqu'à l'appareil lymphatique.

- L'invasion marque le début clinique de la maladie, c'est-à-dire la première poussée d'essaimage lymphatico-sanguin. Ce début peut être :

. brutal, avec brusque élévation thermique, céphalées, sueurs, abattement
. ou très progressif, caractérisé par de la fatigue, de l'irritation, des malaises, des céphalées précédant parfois l'installation d'une fièvre régulièrement ascendante. Mais presque toujours l'enfant est vu la première fois, lorsqu'est constituée :

- La période d'état

I°) La fièvre est le signe capital. Parfois et surtout chez le jeune enfant, c'est le seul signe de la maladie.

Le type classique est représenté par la fièvre ondulante, faite de poussées fébriles de I0 à 20 jours, séparées par des périodes d'apyrexie plus courtes. En fait, ce type est rarement observé.

Très rares également sont les fièvres rémittentes, intermittentes, ou continues.

Le plus souvent il s'agit d'une fièvre irrégulière et durable :

. qui s'est installée brutalement et décline ensuite en quelques jours ou semaines;

. ou qui s'est installée progressivement et persiste autour de 38°, surtout le soir, pendant des mois.

L'aspect de la courbe thermique est souvent modifié par la prescription précoce d'une antibiothérapie aveugle qui décapite la fièvre mais ne l'empêche pas de réapparaître si le traitement est abandonné trop tôt.

2°) Les sueurs sont un signe très constant, même chez le nourrisson. Ce sont des sueurs profuses, nocturnes, dégageant parfois une odeur spéciale de "paille pourrie".

3°) Les douleurs sont moins fréquentes, mais souvent trompeuses. Il peut s'agir :

. d'arthralgies isolées et fixes, rarement mobiles et fugaces, faisant parler de rhumatisme articulaire aigu;

. de douleurs abdominales diffuses, vagues, intermittentes, mais parfois assez violentes et localisées pour avoir conduit des enfants à l'appendicectomie ;

. de céphalées, voire de migraine, orientant le diagnostic sur le système nerveux central.

Au total, le sujet est "patraque".

4°) Les autres signes :

Bien d'autres symptômes peuvent accompagner ce syndrome infectieux sudoro-algique, ou, fait important, exister seuls et posant alors de difficiles problèmes diagnostiques. C'est ainsi qu'on doit attacher de la valeur quand rien ne les explique, à :

. des signes digestifs : anorexie habituelle chez le jeune enfant constipation ou au contraire diarrhée, fréquente chez le nourrisson

. des signes psychiques : irritabilité, modifications du caractère, insomnie, troubles du comportement

. des manifestations hémorragiques : la plus habituelle est représentée par les épistaxis, mais on a aussi signalé des selles et des urines sanglantes.

. des signes respiratoires discrets : irritation pharyngée, toux sèche.

5°) L'examen physique est souvent normal et révèle que la fièvre altère peu l'état général.

Dans la moitié des cas, existe une splénomégalie, toujours modérée et très souvent associée à une hypertrophie banale et diffuse des ganglions lymphatiques. Dans certains cas, le foie est légèrement hypertrophié.

Quelquefois, l'examen découvre :

. des signes cutanés à type d'éruption maculo-papuleuse, de tâches rosées. Une pigmentation singulière du front et des tempes a été signalée également.

. des signes cardiaques à type de souffle systolique ou d'extrasystoles.

II - LES BRUCELLOSES VISCERALES

Plus que des complications, ce sont des localisations de la maladie, car, si elles peuvent apparaître au décours d'une forme typique, ou jalonner l'évolution d'une forme trainante, elles peuvent aussi être primitives en apparence et révéler la maladie.

I°) Les localisations ostéo-articulaires

Elles font l'objet d'une étude détaillée de JANBON et Coll. (I2) à propos de 55 cas de brucellose à B.melitensis observés chez l'enfant.

Elles sont surtout fréquentes entre IO et I4 ans. Rappelons qu'elles peuvent accompagner une brucellose aiguë.

Elles peuvent évoluer de façon entièrement autonome.

Il s'agit surtout d'arthrite des grosses articulations des membres : Essentiellement coxite aiguë et arthrite du genou avec ou sans hydarthrose.

Plus rarement que chez l'adulte,on note des atteintes de l'axe rachidien (sacro-coxites, spondylites avec lyse osseuse).

Les arthrites et les ostéo-arthrites évoluent le plus souvent vers la guérison en I5 jours à 2 mois sous l'influence du traitement, sans récidive in loco et sans passage à la chronicité.

Cependant, on a pu signaler des arthrites suppurées, des ostéomyélites, des abcès froids comme complications de ces localisations ostéo-articulaires.

Au total, ces déterminations estimées à 34,5°/° des cas, constituent un des aspects les plus originaux de la brucellose du sujet jeune.

2°) Les localisations nerveuses

Elles sont moins fréquentes mais donnent à la brucellose, alors qualifiée de "neuro-brucellose" un aspect de gravité exceptionnelle. C'est ainsi qu'on décrit :

. Une méningo-encéphalite caractérisée par une réaction méningée albumino-lymphocytaire associée à une note encéphalitique qui s'exprime par un délire avec agitation,convulsions et troubles de la conscience.

. Des syndromes méningo-myélo-radiculaires où le syndrôme méningé biologique s'associe à un syndrome périphérique radiculaire ou névritique

(sciatique surtout) qui a pu faire songer au diagnostic de tumeur médullaire. C'est dire combien le diagnostic de ces manifestations, généralement tardives, est difficile.

3°) Les localisations hépatiques

sont beaucoup plus rares et se résument à une hépatomégalie à gros foie mou. L'ictère peut apparaître et créer des problèmes diagnostiques.

BOTHWELL (6) rapporte l'observation d'un enfant qui présentait une cirrhose avec ascite ainsi qu'un séro-diagnostic positif. Les signes de lésions hépatiques régressèrent sans séquelles. Finalement, le diagnostic retenu fut celui d'hépatite à virus surajoutée à une infection brucellique.

4°) Les autres localisations

Elles sont très nombreuses mais font figure d'exception chez l'enfant. Il en est ainsi des manifestations pleuro-pneumonaires, péricardiques, génitales et oculaires.

III - LES FORMES EVOLUTIVES

Deux groupes de formes doivent être individualisés en raison de la difficulté des problèmes diagnostiques qu'elles peuvent soulever :

I°) Les formes dégradées :

Ce sont des formes qu'on ne peut reconnaître qu'à condition d'y penser car leur masque clinique est trompeur :

. Il peut s'agir d'une rhinopharyngite, d'une grippe, d'un syndrome algique isolé, d'une affection digestive imprécise.

. La brucellose peut être totalement inapparente même, comme l'ont montré des enquêtes épidémiologiques fondées sur la recherche de l'allergie brucellienne.

2°) Les brucelloses chroniques

Elles sont très importantes à connaître car, si elles peuvent succéder à une brucellose aiguë non traitée ou insuffisamment traitée, elles peuvent aussi se manifester très longtemps après la guérison apparente de l'épisode initial.

Cette période chronique, assez spéciale à la brucellose, correspond à la phase d'immunité générale acquise à cette phase de "parasitisme contrôlé" qui peut être interrompue par un réveil de la virulence des germes. On assiste alors à l'éclosion de foyers suppuratifs ostéo-articulaires ou de désordres locaux au contact d'un foyer microbien relevant d'un mécanisme hyperergique : ce sont les méningo-neuro-brucelloses chroniques, à type de méningite chronique, d'arachnoïdite, responsables d'atteinte de la VIIIè paire ou de syndromes pseudo-tumoraux.

ETUDE BIOLOGIQUE

En dehors des examens complémentaires de routine, un certain nombre de tests spécifiques sont pratiqués :

I - L'EXAMEN DES URINES montre parfois une albuminurie et une pyurie aseptique, sources d'erreur diagnostique (I3).

2 - LA VITESSE DE SEDIMENTATION EST LE PLUS SOUVENT NORMALE ou très légèrementaccélérée, ce qui, chez un enfant fébrile, est un signe qui doit retenir l'attention et, éventuellement, faire suspecter le diagnostic de brucellose.

3 - L'HEMOGRAMME normal dans la plupart des cas, peut révéler une leucopénie accompagnée de lymphocytose ou de lympho-monocytose. Mais même quand le chiffre des leucocytes est normal, ce caractère normal est troublant au cours d'une fièvre prolongée.

4 - LES EXAMENS BACTERIOLOGIQUES sont essentiellement au nombre de deux. Ils apportent la preuve de l'infection brucellique. Il s'agit de l'isolement des brucelles et de la recherche d'anticorps.

a) L'isolement des brucolles : Il constitue la preuve formelle du diagnostic.

. L'hémoculture doit être toujours pratiquée très tôt, en pleine poussée fébrile et toujours avant tout traitement antibiotique. L'ensemencement sera pratiqué de préférence sur milieu de CASTANEDA en présence de CO_2. Le délai de positivité est de 7 à I4 jours en moyenne.

Malheureusement, si les hémocultures restent négatives, ce qui n'est pas rare, on ne doit, en aucun cas considérer que ceci représente un argume contre le diagnostic bactériologique.

. L'adénoculture (JANBON et Coll - I2) nécessite une biopsie chirurgicale. Dans 60°/° des cas, les colonies apparaissent du 3è au 5è jour.

. La splénoculture serait plus régulièrement positive que l'hémoculture de même que la myéloculture.

. Occasionnellement, le LCR, les exsudats ou excrétions peuvent être utilisés comme sources d'isolement.

. Enfin, in vivo, le matériel infectant peut être injecté soit au cobaye, soit à l'embryon de poulet.

b) La recherche d'anticorps

C'est l'examen de laboratoire le plus demandé et celui qui fournit les renseignements les plus valables.

. Le séro-diagnostic de Wright ou séro-agglutination lente en tubes : met en évidence la présence d'agglutinines dans le sérum. Celles-ci n'apparaissent jamais avant le 8è ou IOè jour.

Il n'est valable que s'il est correctement pratiqué avec l'emploi d'un antigène et d'une méthode standardisée selon les indications de l'OMS

Principe :

La réaction consiste à mélanger dans une série de tubes, une quantité d'antigène brucellique à des quantités égales de dilutions progressivement croissantes du sérum.

Après I8 heures d'étuve à 37°, la lecture s'effectue en appréciant le degré d'agglutination présent dans chaque tube. Les résultats sont

exprimés en degré de positivité (+, ++, +++, ++++) par dilution, ou mieux, en Unités Internationales.

Il convient d'envisager successivement l'incidence du phénomène de zone et sa signification, puis l'interprétation des résultats et la valeur de la réaction, tant sur le plan de la sensibilité que sur celui de la spécificité.

- Phénomène de zone

Ce phénomène, encore appelé agglutination paradoxale, consiste en l'absence d'agglutination dans certains tubes de la réaction, alors qu'elle apparaît pour des dilutions plus élevées de sérum.

On peut observer deux aspects de ce phénomène :

I.- Absence d'agglutination dans les premiers tubes qui contiennent du sérum peu dilué, et agglutination dans les tubes suivants, selon le schéma :

1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1 280
-	-	++++	++++	++++	++	-	-

2.- Agglutination dans les premiers tubes, pas d'agglutination dans un ou plusieurs tubes intermédiaires, puis de nouveau agglutination. Cette seconde éventualité est beaucoup plus rare :

1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1 280
++++	+++	-	-	+++	+++	-	-

La possibilité de rencontrer un tel phénomène permet de comprendre la nécessité d'employer plusieurs tubes de réaction afin d'éviter les réponses faussement négatives.

Différentes hypothèses ont été abancées pour expliquer le phénomène de zone : disproportion entre les quantités d'antigène et d'anticorps en présence, intervention d'anticorps dite "bloquants" ou incomplets, intervention de substances du groupe des albumines, etc...

La présence d'un excès d'anticorps par rapport à l'antigène peut donner lieu, d'une façon générale, en matière de sérologie, à des réactions faussement négatives, qu'il s'agisse d'agglutination, de précipitation ou de fixation du complément. Cependant, si cette disproportion des quantités d'antigène et d'anticorps peut se concevoir pour expliquer le premier résultat schématisé au paragraphe 1), il est plus difficile de comprendre son intervention lors de réactions du type 2).

L'intervention d'anticorps "bloquants" dans le mécanisme de phénomène de zone a été affirmée à plusieurs reprises. RENOUX (I9)rappelle que de tels anticorps sont thermolabiles et que leur activité ne se manifeste pas en présence d'un excès d'électrolytes. D'où l'utilisation de deux techniques qui ont été préconisées pour empêcher l'apparition du phénomène de zone :

- D'une part, le chauffage du sérum à 56° pendant une demi-heure ou bien l'incubation des tubes de la réaction à cette même température qui inhibe l'action des anticorps bloquants,

- d'autre part, l'utilisation comme liquide de dilution,non pas de sérum physiologique, mais d'eau salée à 5 pour cent.

Ces deux techniques permettent l'une et l'autre de supprimer, dans de nombreux cas, le phénomène de zone. Elles se révèlent, cependant, parfois inefficaces (PILET-TOMA - I9).

L'addition de sérum positif dans les tubes où l'agglutination fait défaut, ainsi que la réaction à l'antiglobine, sont deux techniques permettant de révéler l'existence des anticorps bloquants.

Quoiqu'il en soit du mécanisme intime de ce phénomène, il importe essentiellement d'être averti de son incidence éventuelle et de ne pas

tenir compte pour la lecture et l'interprétation des résultats des tubes négatifs d'une réaction qui devient positive pour des dilutions plus élevées du sérum.

Interprétation des résultats :

Elle varie en fonction du pays où elle est effectuée et de l'espèce atteinte. Un principe est, cependant, valable pour toutes les espèces : en aucun cas, une séro-agglutination négative ne peut signifier l'absence de brucellose.

Chez l'homme, on peut considérer d'une façon générale que la présence d'au moins 100 U.I. par ml de sérum, signe pratiquement l'existence de brucellose. Ce seuil correspond à une agglutination au 1/80è et au-delà.

Cependant, il faut savoir que cette règle générale comporte un certain nombre d'exceptions. Il est possible, en effet, dans un faible pourcentage de cas, qu'une brucellose évolue sans que les anticorps n'atteignent ce taux. Inversement, on peut observer chez certains individus qui ont eu l'occasion d'être en contact de Brucella, des taux très largement supérieurs à 100 U.I. par ml, sans pour autant que l'on puisse constater une maladie. Le cas n'est pas rare chez les étudiants de l'Ecole d'Alfort.

Dans certaines régions très infectées par Brucella la plupart des individus développent un faible taux d'agglutinines, sans présenter la maladie caractérisée. Ce faible titre agglutinant rend plus difficile le diagnostic d'une pyrexie en milieu d'endémicité.

Il faut savoir également que ces agglutinines, résultant d'une maladie inapparente ou guérie, peuvent être temporairement réactivées par une maladie intercurrente, un choc thérapeutique etc...

Enfin, l'existence de réactions croisées entre les antigènes brucelliques et le sérum d'individus atteints de tularémie ou de choléra ou de personnes vaccinées contre ces maladies, est classique.

Valeur de la séro-agglutination lente en tubes

Si son avantage est d'être une technique facile à mettre en oeuvre, elle présente deux défauts dont l'existence est connue depuis longtemps et qui sont d'une part, un manque de sensibilité, d'autre part, un manque de spécificité.

- Sensibilité

Il a été prouvé à plusieurs reprises que des animaux indubitablement brucelliques, puisque l'infection avait été démontrée par l'isolement de brucelles, étaient capables de présenter un séro-diagnostic de Wright négatif. Ce phénomène correspond d'une certaine manière à l'anergie de certains animaux tuberculeux.

Chez certains sujets, l'apparition d'anticorps n'est souvent que fugace et il est fréquent de noter des fluctuations du taux d'agglutinines, qui, au cours d'une série d'examens, peuvent donner des réactions positives ou des réactions négatives ou douteuses alternativement.

- Spécificité

En présence d'une séro-agglutination positive, il importe de savoir si celle-ci est due à des agglutinines "non spécifiques " ou au contraire, à des anticorps brucelliques et, dans ce dernier cas, il est du plus haut intérêt de déterminer si les anticorps ont été élaborés à la suite d'une infection par Brucella ou s'il s'agit plutôt d'anticorps post-vaccinaux.

Ce problème de la spécificité de la séro-agglutination sera donc envisagé selon ses deux aspects :

- distinction entre anticorps brucelliques et "co-agglutinines"
- distinction entre anticorps post-infectieux et post-vaccinaux.

Les "co-agglutinines" sont des agglutinines spécifiques, des anticorps dont la synthèse n'est pas induite par Brucella, mais par un facteur

antigénique présent sur un autre agent microbien et qui est commun à cet agent et à Brucella. Ce facteur antigénique commun engendre chez un organisme qui, pourtant, n'aura jamais été en contact avec Brucella, des anticorps capables d'agglutiner ces bactéries grâce à une réaction croisée et il est responsable de réactions faussement positives.

Les agglutinines non spécifiques possèdent des propriétés physico-chimiques différentes des agglutinines spécifiques. La nature de telles substances n'est pas encore déterminée avec certitude. Il pourrait s'agir de lipoprotéines et non de gamma-globulines (19).

Quoiqu'il en soit de leur nature, elles sont très génantes pour le dépistage de la brucellose.

Enfin, il saut savoir qu'une intradermo-réaction est susceptible de réactiver un séro-diagnostic, en l'absence de toute nouvelle poussée de brucellose (24). Il faudra faire le séro-diagnostic avant l'intra-dermo-réaction.

- L'intra-dermo-réaction à la mélitine.

Elle explore l'allergie cutanée.

En cas de positivité, une rougeur diffuse apparaît en 6 à 8 heures. Elle est maximum à la 24è heure et disparaît en 3 à 4 jours (13).

Cette réaction est toujours négative à la période aiguë de la maladie où elle n'a aucun intérêt diagnostique. Elle devient positive dès la deuxième semaine de la maladie et elle le demeurera habituellement pendant toute la vie du malade. Elle peut s'accentuer, devenir phlycténulaire lorsqu'évolue un foyer viscéral ou chez les sujets soumis à des surinfections répétées.

L'état d'hypersensibilité retardée qu'elle permet de déceler, affirme le contact avec les brucelles, mais n'indique pas de façon précise la présence et l'importance ou l'évolutivité d'un foyer. Cet examen n'a donc aucune valeur isolément lorsqu'il est positif, car il peut ne représenter que la trace immunologique d'une brucellose ancienne.

Négatif, au contraire, il permet pratiquement d'exclure l'hypothèse d'une fièvre de Malte.

- La réaction de fixation du complément

Elle est moins utilisée en France, car elle est de réalisation complexe sur le plan de la technique. Son intérêt essentiel est de détecter des anticorps peu persistants qui ne durent guère plus que la maladie elle-même.

Elle permet de trancher des cas litigieux et sert de méthode complémentaire au Wright :

a) Brucellose chronique avec séro-agglutination négative

b) Séro-agglutination suspecte : une déviation du complément positive est en faveur d'une brucellose.

Tous ces examens immunologiques n'ont qu'une très faible valeur pronostique et un taux d'anticorps élevé n'indique pas forcément une brucellose grave (24).

5 - ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

Il existe une hypertrophie des formations lymphoïdes et une hyperplasie réticulo-endothéliale auxquelles participe la rate (BASTIN-VILDE - 5).

La présence de granulomes de BANG faits de cellules épithéliales et de cellules géantes, analogues aux lésions tuberculeuses, est fréquemment signalée. Au sein de ces lésions spléniques et ganglionnaires, on découvre des gîtes microbiens d'accès difficile aux antibiotiques.

MUNGER et HUDDLESON (6) ont décrit des lésions cellulaires hépatiques Ce qui va, du reste, avec ce que BRANDE a démontré en 1955, à savoir que, même dans les brucelloses sans complication, il existe des granulomes au niveau du foie.

6 - IMMUNO-ELECTROPHORESE

En dehors du fait qu'une augmentation des IgM traduit l'existence d'anticorps d'apparition récente et qu'une élévation des IgG exprime une immunisation ancienne, son étude a contribué à la distinction des agglutinines post-infectieuses et des agglutinines vaccinales. Ces travaux sont, à l'heure actuelle, encore au stade d'essais chez l'animal.

On peut résumer ces acquisitions en indiquant qu'après vaccinations, ce sont surtout des immuno-globulines de poids moléculaire élevé : 1 million (IgM) qui apparaissent, tandis qu'après infection, les immuno-globulines de faible poids moléculaire : 160 000 (IgG) prédominent.

Les macro-globulines IgM peuvent être distinguées des IgG par ultra-centrifugation, par chromatographie, mais surtout de façon pratique, grâce à leur plus grande thermolabilité que les IgG et leur inactivation au moyen du mercapto-éthanol. Enfin elles sont précipitées par le rivanol alors que les IgG ne le sont pas.

ROSE et Coll. (19) ont étudié l'évolution des immunoglobulines après infection. Pendant les deux semaines qui suivent l'inoculation de brucelles vivantes, les agglutinines décelées sont des macroglubulines. Les agglutinines de faible P.M. apparaissent entre le 15e et le 20e jour. La concentration des IgG devient rapidement égale à celle des IgM puis la dépasse largement.

Les proportions respectives des IgG et des IgM sont inversées, selon qu'il s'agisse du sérum d'un animal vacciné ou d'un animal infecté.

La distinction entre IgG et IgM rendue possible grâce à des tests dont les principes reposent sur des différences de propriété des deux groupes d'immuno-globulines, permet en principe, d'avoir une présomption soit de vaccination, soit d'infection. On compare pour chacun des 3 tests les résultats obtenus, d'une part à l'aide d'une séro-agglutination normale, d'autre part, après action de la chaleur, du mercapto-éthanol ou du rivanol.

Si le taux des agglutinines trouvé au cours de cette étude comparée ne diminue pas, on peut conclure qu'il s'agit d'IgG et, par suite, que l'animal est vraisemblablement infecté.

Si au contraire, le taux d'anticorps trouvé après action de la chaleur, du mercapto-éthanol ou du rivanol, est nettement plus faible que celui obtenu lors de la séro-agglutination classique, la conclusion qui s'impose est la présence d'une forte quantité d'IgM, ce qui est en faveur d'un animal vacciné (PILET-TOMA I9).

Cependant, les recherches poursuivies à Alfort, portant sur des animaux vaccinés, ou infectés (rats et bovins) ne permettent pas de confirmer les résultats des auteurs précités. S'il est vrai qu'après vaccination des animaux, les premières immuno-globulines qui apparaissent sont du type M, il n'en demeurera pas moins que ces anticorps disparaissent très vite, pour laisser place aux IgG. On comprend que l'éventuelle distinction entre animal infecté ou animal vacciné reposant sur l'analyse des immuno-globulines soit possible pendant un temps relativement court, après la vaccination, mais très difficile à réaliser par la suite.

E V O L U T I O N

I - A LA PHASE AIGUE

On distingue deux éventualités :

a) En l'absence de traitement, l'affection va évoluer de façon prolongée la fièvre va persister, irrégulière, selon les modes variés, l'état général va s'altérer et même des complications pourront survenir.

Une phase d'extinction correspondant à l'installation lente de l'immunité générale va survenir. Elle est marquée par l'atténuation des ondes thermiques. Les germes tendent à rester localisés dans des gîtes profonds d'où ils peuvent, cependant, se manifester sous la forme de brucellose viscérale et chronique. La guérison finit par survenir, toujours difficile à affirmer. Le taux de mortalité de ces formes non traitées n'est pas exactement connu, mais se situe probablement entre I et 5°/° selon RAYBAUD et Coll. (26).

b) Sous l'action d'un traitement institué précocément, l'évolution est presque toujours favorable, sans séquelle :

. la température baisse rapidement
. les algies et les sueurs disparaissent, le malade est blanchi.

C'est l'évolution la plus communément observée et qui fait de la brucellose diagnostiquée précocément et correctement traitée, une maladie bénigne.

Cependant, des rechûtes, quelquefois répétées, sont possibles malgré la bactériostase thérapeutique qui n'empêche pas constamment l'activité à distance, de certains repères microbiens.

II - DANS LES FORMES VISCERALES

- Nous avons vu que les déterminations ostéo-articulaires évoluaient le plus souvent vers la guérison en I5 jours à 2 mois, sous l'influence du traitement, sans récidive et sans passage à la chronicité.

Cependant, on a pu signaler des arthrites suppurées, des ostéomyélites, des abcès froids comme complications de ces localisations ostéo-articulaires (MAC CULLOUGH - 6).

Les localisations encéphaliques peuvent être quelquefois mortelles. Mais "l'encéphalo-brucellose" n'est pas toujours aussi grave que le laisserait prévoir l'analyse de ses symptômes.

Quant aux autres localisations, (hépatiques, spléniques) il semble que l'évolution soit toujours favorable.

D I A G N O S T I C

I - DIAGNOSTIC DE LA FORME COMMUNE

Le diagnostic de brucellose chez l'enfant repose sur des arguments d'inégale valeur. Dans l'ensemble, il ne peut être fait que si l'on y pense et si l'on s'efforce de réunir à la fois les critères cliniques, épidémiologiques, biologiques et spécifiques.

a) Les critères cliniques

Ils sont, dans l' ensemble, assez pauvres :

- soit parce qu'ils manquent de spécificité et c'est le cas des fièvres prolongées ou inexpliquées qui font évoquer les diagnostics de fièvre typhoïde, de tuberculose, d'endocardite subaiguë, de maladie de Hodgkin, de réticulose maligne ou de R.A.A.

- soit parce qu'ils sont trompeurs : c'est le cas des formes viscérales qui prennent le masque :

. d'une ostéo-arthrite typhique, staphylococcique ou tuberculeuse
. d'un processus infectieux ou tumoral de l'axe cérébro-spinal
. d'une affection digestive ou psychique etc...

b) Les arguments épidémiologiques

Ils ont une grande importance et la séméiologie clinique devient plus évocatrice lorsqu'on retrouve :

. un contact infectant en milieu rural
. un séjour récent en région d'endémie (vacances par exemple)

. ou l'absorption de lait cru ou de fromages frais de chèvre ou de vache.

c) Les arguments biologiques

Ils apportent une suspicion de plus, nous l'avons vu, quand chez un enfant fébrile, on note une leucopénie et une V.S. normale ou peu accélérée.

Actuellement l'immuno-électrophorèse semble être un des meilleurs arguments biologiques pour orienter le diagnostic.

d) Les arguments spécifiques

Ils peuvent apporter, seuls, la certitude, à condition d'être correctement recherchés et interprétés.

Ils sont essentiellement représentés par l'hémoculture, l'adénoculture la séroagglutination de Wright et l'intra-dermo-réaction à la mélitine.

II - DIAGNOSTIC DE LA FORME SPLENOMEGALIQUE OBSERVEE

Nous avons passé en revue les principales publications infantiles.

BOTHWELL (6) rapporte une série de II observations de brucellose infantile. Dans 7 d'entre elles, il existait une hypertrophie lymphoïde. Par 2 fois, il relevait une hépato-splénomégalie et dans 3 cas, la rate seule était augmentée de volume, sans plus.

COIGNET et GIRAUD (9) publient une observation de mélitococcie chez un nourrisson. A l'âge de II mois, l'alimentation avait été complétée par des fromages frais à base de lait de chèvre.

L'enfant présentait un mois plus tard des épisodes fébriles à 40° et la splénomégalie était modérée. Il existait une discordance entre la pyrexie et le chiffre normal des leucocytes à 7 000 éléments et la neutropénie à 8°/°.

A un examen ultérieur, la splénomégalie avait augmenté : le grand axe de la rate mesurait I3 cm. Le séro-diagnostic de Wright était positif au I/I280è. Après un traitement de 2 mois, l'hépatosplénomégalie avait régressé, de même que la positivité du Wright qui n'était plus qu'à I/640è. Revu à l'âge de deux ans et demi, la rate n'était plus perceptible.

BETHENOD et Coll. (4) relate un cas de fièvre de Malte à forme méningée pure. A l'âge de 4 mois, l'enfant avait été mis au lait de vache. A 6 mois au cours d'un épisode infectieux, étaient survenues deux crises convulsives. Une méningite lymphocytaire était diagnostiquée. Aucun renseignement étiologique ne fut apporté par les examens complémentaires de routine. Il n'y avait ni adénomégalie ni hépatosplénomégalie. Le diagnostic fut porté sur la positivité du Wright au I/400è. Dans le LCR, il était positif au I/I00è.

La découverte, chez notre jeune patiente de cette splénomégalie d'allure si impressionnante par son volume, devait nous amener à entreprendre la discussion de l'étiologie des grosses rates chez l'enfant.

Cette discussion se faisait d'emblée, dans un contexte post-infectieux avec antécédent d'ictère.

La première idée était l'éventualité d'une splénomégalie faisant partie d'un tableau d'anémie hémolytique, en particulier d'une maladie de Minkowski-Chauffard. Il n'était pas question d'envisager une anomalie de l'hémoglobine (thalassémie ou drépanocytose) étant donné les contextes raciaux.

Les examens sanguins avaient permis d'écarter le diagnostic d'agranulocytose de Kostmann ou de pancytopénie de Fanconi où d'ailleurs, le volume de la rate est peu modifié.

Les quatre autres voies explorées furent celles :

I°) d'une cause parasitaire où le diagnostic de Kala-Azar était en premier évoqué. Le paludisme, la bilharziose ne s'envisageaient pas ici, de même que l'hypothèse d'un kyste hydatique : il n'existait pas de calcifications spléniques.

2°) d'une maladie génotypique : dans les dyslipoïdoses (maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick) l'hypertrophie splénique est de règle, de même que dans les mucopolysaccharidoses.

Il n'existait pas de xanthome cutané pour nous faire songer à une hyperlipémie familiale.

3°) d'une cause tumorale :

L'hypothèse d'un sarcome de la rate fut longtemps soulevée, la rate y est dure, ligneuse, bossolée, augmentant rapidement de volume.

Le médullogramme nous avait permis d'écarter le diagnostic de leucose.

Il n'existait pas d'adénomégalie pour nous orienter vers une maladie de Hodgkin .

4°) des affections du système hépato-spléno-portal

L'absence de varices oesophagiennes éliminait une anomalie de la veine porte (sténose ou cavernome).

Enfin, les diagnostics de cirrhoses hépatiques, de mononucléose ou de toxoplasmose et de rubéole, ne pouvaient être envisagés ici.

Certes, la tuberculose de la rate pouvait se discuter. Mais les constatations hématologiques et la cuti-réaction négative pouvaient nous faire écarter cette étiologie.

TRAITEMENT CURATIF DE LA BRUCELLOSE

La conduite thérapeutique diffère selon le stade de la maladie auquel on se trouve. Dans toutes les formes, le repos au lit et les mesures hygiéno-diététiques habituelles à toute maladie infectieuse, seront observés.

I°) A la phase initiale aiguë :

Il suffit de s'opposer à la constitution des gîtes microbiens par un traitement bactériostatique précoce.

Après l'échec des sulfamides utilisés seuls, la thérapeutique anti-infectieuse des brucelloses n'a été vraiment efficace qu'à partir de l'emploi du chloramphénicol en 1948.

Mais il fut rapidement abandonné en raison de son danger hématologique et surtout, du fait qu'on pouvait faire appel à d'autres antibiotiques aussi actifs et mieux tolérés.

- En effet, les tétracyclines (tétracycline-base ou oxytétracycline) répondent bien à ce qu'on attend de ce groupe de médication. La posologie est de 50 à 75 mg/kg par jour pendant au moins 21 jours.

Chez l'enfant de plus de 25 kg, la dose sera équivalente à celle de l'adulte.

On pourra utiliser l'association tétracyne-oléandomycine ou tétracycline-chloramphénicol pendant 21 jours aux doses déjà indiquées.

Dans les cas plus graves, on pourra adjoindre à la tétracycline un gramme de streptomycine par jour.

Ch. PILET et B. TOMA (20) ont expérimenté l'Ampicilline dans le traitement de la brucellose expérimentale de la souris.

Les résultats obtenus avec des doses assez éloignées (de 33 mg/kg à 300 mg/kg) sont sensiblement identiques et se révèlent nettement supérieurs à ceux obtenus avec la tétracycline considérée comme le médicament de choix de la brucellose humaine.

Sans qu'il soit possible, dès à présent, de donner des résultats chiffrés, le Professeur PILET nous a signalé la remarquable efficacité de la Gentamycine vis-à-vis des brucelloses animales. Mais en raison de son audio-toxicité et de sa néphrotoxicité, le choix de cet antibiotique sera probablement limité.

Simple ou associée, l'antibiothérapie, pour être efficace, doit toujours être utilisée de façon extrêmement précoce et suffisamment durable.

La survenue d'une rechute necessitera soit la prolongation, soit la reprise du traitement.

La corticothérapie semble inutile dans les formes habituelles. Toutefois, on peut l'utiliser si l'état général est très altéré, ce qui est rarement le cas.

L'Ecole montpellieraine avait préconisé l'association à l'antibiothérapie d'une antigénothérapie soit mineure, soit même majeure, sous réserve d'une surveillance très rigoureuse du malade.

Elle consistait à utiliser dans l'antigénothérapie mineure :

- soit la mélitine par voie buccale
- soit la mélitine par voie intradermique
- soit la vaccinothérapie sous-cutanée à doses progressives.

Dans l'antigénothérapie majeure, rarement utilisée, on injecte tous les 4 à 5 jours une dose de mélitine ou de vaccin par voie veineuse.

Riches en accidents, l'antigénothérapie est plus ou moins abandonnée (J.L. BERTRAND (3).

2°) Les formes viscérales

Dans les formes viscérales, les problèmes sont plus complexes, chacune d'elles posant des mesures particulières.

L'antibiothérapie est poursuivie pendant plusieurs mois.

La corticothérapie trouve ici son indication de choix. Enfin, dans certains cas, il est utile de recourir à la chirurgie qui, seule, peut venir à bout d'une localisation suppurée ou enkystée. Il en est ainsi de certaines chites trainantes, des arachnoïdites spinales, ou des localisations ostéo-articulaires abcédées et des splénomégalies donnant des stigmates hématologiques d'hypersplénisme.

3°) Les résultats

Dans l'ensemble, les résultats thérapeutiques obtenus dans la fièvre de Malte sont bons si le traitement a été correctement et précocément appliqué.

Les formes aiguës guérissent totalement, le plus souvent, sans séquelle. La splénomégalie est plus longue à régresser, de même que les adénopathies si elles existent.

Quant aux formes chroniques, leur pronostic est plus aléatoire et dépend essentiellement des lésions déjà établies. Ces lésions sont, cependant susceptibles d'amélioration :

- Les localisations ostéo-articulaires guérissent par ankylose. Le retentissement fonctionnel est minime si elle intéresse deux ou 3 vertèbres mais il n'en est pas de même si la hanche est atteinte.

- Les localisations neuro-méningées trainantes peuvent laisser des séquelles motrices ou sensorielles qu'une intervention chirurgicale n'est pas toujours susceptible d'améliorer.

P R O P H Y L A X I E

I - PROPHYLAXIE ANIMALE

La brucellose est une anthropozoonose et la protection de l'homme réside essentiellement dans l'éradication de la maladie chez l'animal.

Le problème de la lutte contre les brucelles est particulier, en raison de son importance économique et sociale.

Les avortements, la stérilité, la réduction de la production laitière et les séquelles de toutes sortes qui caractérisent la maladie chez l'animal affectent dangereusement le prix de revient de la production nationale.

Sa transmission à l'homme en fait également un fléau social. C'est dans l'application conjointe des deux grandes méthodes de lutte contre les maladies infectieuses que se résume l'essentiel de la prophylaxie animale :

- Mesures sanitaires d'une part (Hygiène, isolement et abattage des animaux malades qui sont hautement contagieux, contrôle de la commercialisation).

- Mesures médicales d'autre part (vaccination devant présenter deux qualités : pouvoir immunogène élevé et absence de propriété agglutinogène afin de permettre la distinction entre animaux vaccinés et animaux infectés.)

Un programme de vaccination généralisée se heurtait à l'incertitude sur la durée et la solidité de l'immunité obtenue et les vaccins non agglutinogènes sont en expérimentation.

L'abattage systématique des brucelliques latents entraînerait des dépenses considérables et désorganiserait l'élevage.

Depuis un décrêt du 3 Juin I929, la mélitococcie du mouton et de la chèvre figure sur la liste des maladies légalement contagieuses donnant lieu à la déclaration et à la mise en surveillance du troupeau jusqu'à la disparitio de la maladie et à la désinfection.

- Un décrêt du 28 juillet I965 rend obligatoire la déclaration dans les espèces bovine et porcine.

Un décrêt du 24 décembre I965 prescrit les mesures sanitaires contre la brucellose bovine lorsqu'elle se manifeste par l'avortement.

- Enfin, le décrêt du 3I décembre I965 règlemente les opérations de prophylaxie ainsi que la cession et l'utilisation des antigènes brucelliques de diagnostic par les laboratoires agréés.

L'abattage de la femelle avortée et, éventuellement, de tout l'effectif, si le propriétaire le demande, est subventionné par l'Etat. La désinfection complète ces mesures. Pendant un an après la levée de la surveillance, les parturientes sont isolées du reste du troupeau.

Des mesures complémentaires tendent à protéger les cheptels sains : Contrôle des animaux en cas de vente publique, surveillance des reproducteurs lors de la monte publique.

Les prescriptions relatives à ces opérations de prophylaxie doivent reposer sur un certain nombre de bases qu'on définit ainsi :

La brucellose clinique est celle des femelles dont les symptômes sont confirmés au laboratoire et des taureaux atteints d'orchite dont le sang ou la semance donne un séro-diagnostic positif.

- Les animaux "atteints de brucellose latente" ne présentent pas de symptôme mais donnent une sérologie qui ne peut être considérée comme négative.

Les animaux "présumés indemnes" appartiennent à un cheptel officiellement indemne.

La séro-agglutination est faite à l'aide d'un antigène standard national par un laboratoire agréé et sur des bovins de plus de I2 mois.

Dans un cheptel bovin officiellement indemne, il n'y a pas eu de cas clinique depuis au moins 6 mois. Aucun bovin n'est vacciné à l'aide d'un vaccin vivant.

Deux sérologies se seront révélées négatives à 6 mois et à I2 mois. La première séro-agglutination peut être remplacée par 3 épreuves à l'anneau à trois mois d'intervalle.

Enfin une "exploitation indemne" est celle où les 3 espèces sensibles sont reconnues indemnes ou officiellement indemnes.

Dans l'état actuel de la législation, un seul vaccin vivant est autorisé, la souche B.I9, dont les agglutinines ne persistent pas, s'il n'est pas fait de rappel.

Peuvent être soumises au B.I9 les femelles de plus de 4 mois en exploitations atteintes d'une forme réputée contagieuse, et les génisses de 5 à 7 mois, dans les autres.

Les vaccins tués, en principe non agglutinogènes, sauf sur des femelles déjà vaccinées au B.I9, ne seront autorisés par le Ministère qu'après vérification de cette propriété.

La préparation, la vente, la livraison des divers vaccins, leur utilisation par le vétérinaire, se font sous contrôle des Services Vétérinaires. En outre, ceux-ci autorisent leur emploi sur les génisses de 5 à 7 mois, sous réserve que l'éleveur prenne l'engagement de les soumettre à un séro-diagnostic à 30 mois, ou en tout cas, avant le premier vêlage.

Sont interdites en règle générale, la vaccination des mâles, castrés ou non, et sur les femelles, sa répétition à l'aide du B.I9 et la mise en oeuvre de vaccins associés (ROLLET - 23).

Plusieurs séries de recherches, réalisées tout d'abord en Angleterre puis en France, ont permis de mettre en évidence les qualités immunisantes d'une souche Rough non agglutinogène, inactivée et adjuvée : il s'agit de la souche 45/20.

PILET et BONNEAU (I8) ont réussi à rendre non agglutinogène une souche de Brucella choisie pour son pouvoir immunogène élevé, en traitant l'antigène par un immun-sérum spécifique en quantité nécessaire et suffisante pour saturer la totalité des sites agglutinogènes. Il s'agit du procédé P.B. (Vaccin P.B.).

Le sérum hyper-immun sature les antigènes agglutinogènes sans exercer d'action neutralisante vis-à-vis des antigènes immunisants. Un tel vaccin ne faisant pas apparaître d'agglutinines spécifiques, tout en donnant une immunité élevée, permet de distinguer facilement les animaux vaccinés des animaux infectés.

Les résultats de l'expérimentation effectuée par ces auteurs, révèlent la supériorité du vaccin P.B. sur les autres vaccins inactivés dont le 45/20.

I4 expérimentations sur petits animaux se sont montrés favorables. Les essais sur les bovins sont en cours.

II - PROPHYLAXIE HUMAINE

Elle vise à lutter contre la contagion par la déclaration obligatoire de la maladie humaine et l'observation des règles d'hygiène des produits laitiers : ébullition, pasteurisation du lait, surveillance des fromages frais de fabrication artisanale dans les régions d'endémie.

Sur le plan individuel, le processus le plus fréquent de contamination directe est réalisé par des mains qu'on porte à la bouche, alors qu'elles sont contaminées par des animaux malades. La vraie prophylaxie réside dans la désinfection des mains par un savonnage soigneux, par l'eau de Javel diluée.

Cependant, nous avons vu que la diffusion des germes dans les régions infectées était telle que l'hygiène individuelle pouvait se révéler insuffisante pour résoudre correctement le problème de la protection humaine : il faut, par conséquent, envisager une autre solution, celle de la vaccination humaine pour les professions particulièrement exposées : vétérinaires, éleveurs, bergers, laitiers, employés d'abattoir, personnes vivant dans les exploitations infectées, personnel de certains laboratoires...

Peu d'études ont été faites sur ce plan et aucun essai n'a été entrepris sur une large échelle en dehors de l'URSS.

Les premiers essais de vaccination humaine remontent à NICOLLE et CONSEIL en I920.

En I930, DUBOIS et SOLLIER ont vacciné I09 personnes à l'aide d'une suspension de B.abortus,suis, melitentis tués par chauffage.

Aux Etats-Unis, des essais furent effectués avec un vaccin constitué par B.abortus tué à l'éther.Il faisait apparaître des anticorps agglutinants et une augmentation du pouvoir séro-protecteur.

C'est en URSS que la vaccination humaine a été plus largement pratiquée avec la souche B.abortus I9 V.A. dérivée de la souche B.I9. Son innocuité a été démontrée sur des volontaires. Parmi les vaccinés exposés à l'infection, on a rencontré 0,5°/° de cas de brucellose, tandis qu'on en a trouvé I2,3°/° parmi les non-vaccinés. Il convient cependant de noter la possibilité de réactions de primo-vaccination à l'injection sous-cutanée. Une intradermo à la mélitine doit être pratiquée préalablement. La vaccination par scarification a donc été préférée. Elle nécessite une revaccination un an plus tard.

D'autres vaccins vivants ont été utilisés à titre d'essai : la souche REV I, efficace chez les ovins et les caprins, les souches I9 D et B.A.I9 ? Le vaccin Rev I ne peut être recommandé, car un tiers des sujets a présenté une brucellose aiguë avec des formes assez sévères.

En I953, l'Ecole de Montpellier a expérimenté un vaccin vivant B.Abortus II2, injecté en association avec une culture de B.melitensis tués par le formol. Dans l'ensemble, les résultats étaient satisfaisants.

Cependant ROUX (2I) et SERRE pensent qu'il n'est pas utile de continuer à utiliser un vaccin vivant, en raison de l'état allergique assez intense qu'il provoque.

Ils ont pu démontrer que certaines fractions de cellules bactériennes étaient immunisantes. Après séparation des fractions toxiques et immunisantes, la fraction phénol-insoluble (P.I.) a été inoculée à 38 volontaires qui ont ensuite travaillé dans l'année suivant la vaccination, dans deux laboratoires où sont étudiés les brucella et où de nombreuses contaminations avaient déjà eu lieu. Aucun des sujets vaccinés n'a contracté la brucellose. De composition chimique connue, cette fraction P.I. est antigène, faiblement allergène, non toxique. Elle protège la souris et le cobaye contre l'infection expérimentale.

En raison des avantages que pourrait présenter la vaccination par fraction antigénique, une voie nouvelle semble être ouverte en matière de prophylaxie humaine.

Cependant, il convient de signaler que les auteurs ne précisent pas si avec cette méthode de vaccination, du reste au stade d'essais, il sera possible de différencier par la suite, un sujet vacciné d'un sujet malade; et il semble qu'il faille attendre beaucoup surtout des vaccins n'entraînant pas l'apparition d'agglutinines spécifiques dans le sérum.

C O N C L U S I O N

Il nous a été donné d'observer, au Centre Hospitalier de Laon, dans le Service du Docteur KREMP, un cas de brucellose à B.abortus suis, à forme splénomégalique pseudo-tumorale chez une enfant vivant dans un département d'endémie brucellienne.

A cette occasion, nous avons revu les principaux articles de la littérature concernant cette affection.

Après avoir rappelé les éléments de bactériologie concernant les brucelles, nous avons tenté d'effectuer une mise au point sur la fréquence actuelle des brucelloses humaines en France et sur les particularités de sa survenue chez l'enfant.

Au cours de l'étude épidémiologique, nous avons réservé un chapitre particulier à l'étude de Brucella suis et de ses rapports avec la brucellose du lièvre et du porc, car c'est cette variété d'espèce qui fut identifiée à la splénoculture chez notre jeune patiente.

Les cas de brucellose à B.abortus suis sont liés à l'état de l'épidémiologie animale. Ils sont rares en France car l'épidémiologie en matière animale est pauvre.

Sur le plan de la contamination humaine, plusieurs auteurs ont démontré que la brucellose survenait assez rarement chez l'enfant en raison de l'absence de contact avec les animaux et en raison d'une action fortement bactéricide du sérum de nourrisson. De plus, l'alimentation habituelle ne comporte jamais de lait cru.

Cependant, il est permis de penser que cette rareté n'est que relative, et, en fait, assez fausse car, chez les sujets jeunes, il s'agit encore plus que chez l'adulte, d'une maladie trompeuse dont de nombreux cas restent certainement non diagnostiqués : il conviendrait d'y penser devant les tableaux cliniques peu évocateurs.

Différents aspects cliniques peuvent en effet être réalisés. En dehors de la forme fébrile, sudoro-algique de la brucellose aiguë septicémique, il existe des formes viscérales où les localisations ostéo-articulaires constituent un des aspects les plus originaux de la maladie chez l'enfant.

En dehors des examens spécifiques tels que le séro-diagnostic de Wright l'intra-dermo-réaction à la mélitine et l'isolement des brucelles, la particularité des brucelloses est de donner une vitesse de sédimentation normale en discordance avec l'existence de tests inflammatoires, non spécifiques positives, exprimés par une hyperglobulinémie IgM.

L'évolution sous l'action du traitement est généralement favorable à condition que celui-ci soit suffisamment durable et précoce. Des rechutes sont possibles dans la mesure où les gites microbiens échappent à l'action des antibiotiques.

Les signes cliniques de la forme commune de la brucellose chez l'enfant peuvent faire songer à plusieurs maladies infectieuses. La forme clinique que nous avons observée nous a amené à discuter le diagnostic des splénomégalies chez l'enfant.

Le traitement curatif est actuellement bien codifié; les tétracyclines seules ou associées, donnent des résultats satisfaisants. Dans l'avenir, l'Ampicilline pourrait leur être préférée. Dans certaines circonstances, la corticothérapie peut être adjointe.

C'est finalement dans la prophylaxie que demeure la solution de la lutte contre l'infection brucellienne. L'association de la vaccination et les mesures sanitaires doit amener la régression de la maladie.

Cependant , en plus des mesures légales concernant la surveillance des animaux et l'observation des règles d'hygiène, d'ordre individuel, il faut attendre beaucoup des nouveaux vaccins doués de propriétés immunogènes et non agglutinogènes.

Il ne semble pas qu'il faille envisager de généraliser la vaccination même chez les enfants vivant en milieu rural.

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie
de Paris

MALLET

Le Doyen-Honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine

G. BROUET

Vu, le Président de Thèse

R. BASTIN

BIBLIOGRAPHIE

Nous indiquons par la marque (Bibliogr.) les travaux s'accompagnant d'un index bibliographique intéressant.

1 - ADAM A., MAC DONALD A. et MAC KENZIE I.G.
Arthrite brucellienne mono-articulaire de l'enfant
J. Bone Joint Surg. nov.1967, 49-B, n° 4, 652-657 (Bibliogr.)

2 - ARMADO E.L.
Brucellose chez l'enfant
Revue de l'Assoc. Med. Argent., 1951, n° 65, 713-714.

3 - BERTRAND J.L.
Etude clinique de la brucellose humaine
Jour. Med. Lyon, 1967, 48, n° 1130, Novembre,1527.

4 - BETHENOD M., NIVELON J.L., ROUCHON A. et RAVEAU H.
Fièvre de Malte à forme méningée pure chez un nourrisson
Pédiatrie, Juil-Août 1966, 21, n° 5, 606-608 (Bibliogr.)

5 - BASTIN R., VILDE J.L.
Diagnostic des fièvres avec splénomégalie
Revue du Prat. Oct. 1965, 15, n° 26, 3397.

6 - BOTHWELL P.W.
Brucellosis in children.
Arch. Dis. Child., Déc. 1962, 37, n° 196, 628-639 (Bibliogr.)

7 - BOURDON J.L., PILET Ch.
Brucellose animale et santé humaine.
Gaz. Méd. France, Oct. 1966, 3589-3601

8 - CHASSAGNE P.
Incidence du sexe et de l'âge sur la morbidité et la mortalité par maladies infectieuses en 1965
Bulletin de l'INSERM, 22, 1967, n° 1, 115-129.

9 - COIGNET J. et GIRAUD F.
Mélitococcie chez un enfant de un an
Pediatrie 1963, n° 18, 7, 834-836 (Bibliogr.)

I0 - CORTEZ Jacques
Aspects actuels de l'épidémiologie des brucelloses
Thèse de Médecine Déc. I963, Montpellier.

II - HOULLEMARE L. et DE PAILLERETS F.
Diagnostic des splénomégalies
Enc. Med. Chir. Pédiatrie I2, I960, 4082.

I2 - JANBON M. et Coll.
Aspects cliniques de la brucellose ostéo-articulaire chez l'enfant
Sem. Hôp. Ann. Ped. I962, 46-47, 8-9, 264I

I3 - KACHANER J. et CLOUP M.
Brucellose. Question de spécialité de Pédiatrie.
Agomp Edit. n° 25.

I4 - MAC CULLOUGH N.B.
Brucellose chez l'enfant
Péd. Clin. N. America (Philadelphie) I955, 2, 73.

I5 - MELNOTTE P.
Brucellose
E.M.C. Mal. Inf. Fasc. 8038 A-I0, 9, I960.

I6 - O'DOHERTY
Infection par Brucella melitensis chez un enfant
J. Irish. Med. Assoc. I959, 44, 263-825.

I7 - PERNOT C. et Coll.
La fièvre de Malte chez l'enfant
Rev. Med. Nancy, I960, I0, 825.

I8 - PILET Ch. et BONNEAU M.
Sur un nouveau vaccin anti-brucellique non agglutinogène
Bulletin mensuel de la Société Vétérinaire Pratique de France Oct.I968.

I9 - PILET CH. et TOMA B.
Les techniques de séro-agglutination dans le diagnostic de la brucellose
Les Cahiers de la Médecine Vétérinaire Janvier I969 (Bibliogr.)

20 - PILET CH. et TOMA B.
Sur l'action de l'Ampicilline dans le traitement de la brucellose expérimentale de la souris
Thérapie I968, XXIII, 83-90.

2I - ROUX J. et SERRE A.
La vaccination dans la prophylaxie des brucelloses humaines
Bulletin de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, Sept-Oct. I967, 22, n° 5, 885-899 (Bibliogr.)

22 - ROUX J.
Epidemiologie actuelle des brucelloses en France
Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale, Paris, Sept. I96I, 9, n° 6, 507-533 (Bibliogr.)

23 - ROLLET M.G.
Prophylaxie des brucelloses animales
Journal de Médecine de Lyon, I967, 48, II30, I567.

24 - VINCENT P.
Diagnostic biologique en clinique humaine.
Journal de Médecine de Lyon, I967, 48, n° II30, I535.

25 - WALLIS H.R.E.
La brucellose chez l'enfant.
Brit. Med. J. Mars I967, n° 5019, 617-621 (Bibliogr.)

26 - WILSON J., RAYBAUD C., ORSINI A.
Les brucelloses infantiles
Méd. Inf. Fev. I964, 71, n° 2, I23-I35 (Bibliogr.).